

AUS DER ABTEILUNG
FÜR HÄMATOLOGIE UND INTERNISTISCHE ONKOLOGIE
(Leiter: Prof. Dr. med. Reinhard Andreesen)
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Amphotericin B: Ist das 24h-Infusionsschema dem über
6h überlegen?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Philipp Altmannsberger

2010

AUS DER ABTEILUNG
FÜR HÄMATOLOGIE UND INTERNISTISCHE ONKOLOGIE
(Leiter: Prof. Dr. med. Reinhard Andreesen)
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Amphotericin B: Ist das 24h-Infusionsschema dem über
6h überlegen?

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Philipp Altmannsberger

2010

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Prof. Dr. Bernhard Weber

Prof. Dr. Stefan Krause

PD Dr. Hans Helmut Niller

13.08.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
1.1	Akute Leukämien	8
1.1.1	Therapie	8
1.1.2	Neutropenie	9
1.2	Pilze	9
1.2.1	Humanpathogene Pilze	10
1.3	Behandlung von invasiven Mykosen	11
1.3.1	Amphotericin B:	11
1.4	Fragestellung:	14
2	Material und Methodik	15
2.1	Design	15
2.2	EDV	16
2.2.1	Tabellen	16
2.3	Auswertung	25
3	Ergebnisse	26
3.1	Diagnosen	26
3.1.1	Knochenmarktransplantation (KMT)	27
3.2	Altersverteilung	27
3.3	Laborparameter	28
3.3.1	Neutrophile Granulozyten	29
3.3.2	Boxplot Tage in Neutropenie	29
3.3.3	Blasten	30
3.3.4	Hämoglobin	31
3.3.5	Thrombozyten	32
3.4	Fiebertage	33
3.5	Aspergillusnachweis	34
3.5.1	Aspergillusdiagnostik: Antigennachweis	35
3.5.2	Aspergillus PCR	35
3.6	Antibiose	36
3.6.1	Antibiose first-line	36
3.6.2	Antibiose first- und second-line, Tage von first-line	37
3.6.3	Antibiose first- und second-line, Tage von second-line	38
3.6.4	Antibiose nur second-line	39
3.7	Indikation AmB-Therapie	40
3.8	Tage mit AmB und Dosis	43
3.8.1	AmB-Tage	43
3.8.2	AmB-Dosis	44
3.8.3	AmB Gesamtdosis	45
3.9	Antimykose second-line	46
3.10	Outcome nach AmB-Therapie	47
3.10.1	Entfieberung bzw. switch second-line Antimykotika	47
3.10.2	Verstorben	48
3.11	Nebenwirkungen AmB-Therapie	48
3.11.1	Fieber	48
3.11.2	Leberschädigung	48
3.11.3	Nierenschädigung	50
3.11.4	Schüttelfrost	52
3.11.5	RR-Abfall	52
3.11.6	Weitere Nebenwirkungen	52

4 Diskussion	53
4.1 Studienpatienten	53
4.2 Nephrotoxizität	53
4.3 Andere Nebenwirkungen	54
4.4 Die klinische Bedeutung der Pilzinfektionen	55
4.5 Die verschiedenen Antimykotika	56
5 Zusammenfassung	58
6 Literatur	59
7 Danksagung	67
8 Lebenslauf	68

Abbildungsverzeichnis

1	Altersverteilung Leukämie	8
2	Aspergillus, elektronenmikroskopische Aufnahme eines Aspergillus fumigatus. NIH (http://www.niaid.nih.gov)	11
3	Struktur von Amphotericin B, Ergosterol und Cholesterol	12
4	Hypothetische Struktur eines Porenkanals geformt aus 8 AmB-Molekülen und 8 Sterinen[54]	13
5	Verknüpfung der Tabellen	17
6	Maske Auswahlmenu	18
7	Maske Patientenaufnahme	18
8	Submaske Anamnese / Labor / Röntgen vor Chemotherapiezyklus .	19
9	Submaske Neutropenie / Fieberepisoden	20
10	Submaske Antibiose / Amphotericin B	20
11	Submaske Antimykotikum second-line	22
12	Submaske Befunde Mykosedagnostik	23
13	Submaske Auswertung	24
14	Boxplot: Altersverteilung	28
15	Neutrophile Granulozyten bei Beginn der Therapie	29
16	Tage in Neutropenie	30
17	Blasten vor Chemotherapiezyklus	31
18	Hämoglobin vor Beginn der Therapie	32
19	Thrombozyten zu Beginn der Therapie	33
20	Fiebertage	34
21	Antibiose first- und second-line, Tage first-line	37
22	Antibiose first- und second-line, Tage von second-line	38
23	Boxlot: Antibiotika nur second-line	39
24	Wahrscheinlichkeit einer Mykose bezogen auf Chemotherapiezyklen, Gruppe A	42
25	Wahrscheinlichkeit einer Mykose bezogen auf Chemotherapiezyklen, Gruppe B	42
26	Wahrscheinlichkeit einer Mykose bezogen auf Chemotherapiezyklen, Gruppe C	43
27	Tage mit AmB	44
28	Durchschnitt Tagesdosis AmB in mg	45
29	Gesamtdosis AmB (mg)	46
30	Bilirubin vor AmB Therapie	48
31	Bilirubin nach AmB Therapie	49
32	Kreatinin vor Beginn der AmB Therapie	50
33	Kreatinin nach AmB Therapie	51
34	CT bei Mykose	56

Tabellenverzeichnis

1	Tabellen zur Datenerfassung	16
2	Weitere Substanzen antivirale/antibakterielle Therapie	21
3	Anzahl Patienten bzw. Therapiezyklen	26
4	Verteilung Diagnosen	27
5	Hauptdiagnosen der Gruppen B und C	27
6	Knochenmarktransplantation	27
7	Aspergillusdiagnostik: Antigennachweis bzw. PCR, Anzahl durchgeführter Untersuchungen	35
8	Aspergillus Antigennachweis	35
9	Aspergillus Nachweis PCR	36
10	Antibiose	36
11	Weitere Antibiotika	40
12	Klassifikation der Wahrscheinlichkeit einer Mykose	41
13	Indikation zur AmB Therapie (modifizierte AmB-Zyklen,[Klassifikation s. Tab.12])	41
14	Liste der second-line Antimykotika und der Häufigkeit der Anwendung in den Therapiezyklen	47
15	AmB-Zyklen, Resolution Fieber vs. Wechsel second-line antimykotische Therapie(%)	47
16	Patienten, Entfieberung vs. second-line Antimykotika	47
17	Verstorbene Patienten (%)	48
18	Anzahl der Patienten mit Leberschädigung eingeteilt nach CTC (%)	50
19	Anzahl der Patienten mit Nierenschädigung eingeteilt nach CTC (%)	51
20	Vergleich Diagnosen unterschiedliche Studien	53
21	Vergleich Studien AmB Therapie	54
22	Reaktionen nach initialer Amphotericin-Gabe	55

1 Einleitung

1.1 Akute Leukämien

Leukämien sind Erkrankungen, deren Therapie in den letzten Jahren wesentlich verbessert werden konnte. Die Prognose von akuten Leukämien, wie der AML, ist aber weiterhin sehr ernst und führt unbehandelt innerhalb von Wochen bis Monaten zum Tod [8]. Die Erkrankungen gehen ursprünglich von einer Veränderung in einer hämatopoetischen Stammzelle aus, die zu einer ungehemmten Proliferation einer Vorstufe der Leukozyten führt [4].

Inzidenz Leukämien sind eine Erkrankung des älteren Menschen (Abb. 1). Außer der akuten lymphatischen Leukämie, bei der der Gipfel der Prävalenz im Kleinkindalter liegt, steigt die Prävalenz der anderen Leukämieformen in der fünften bis sechsten Lebensdekade stark an.

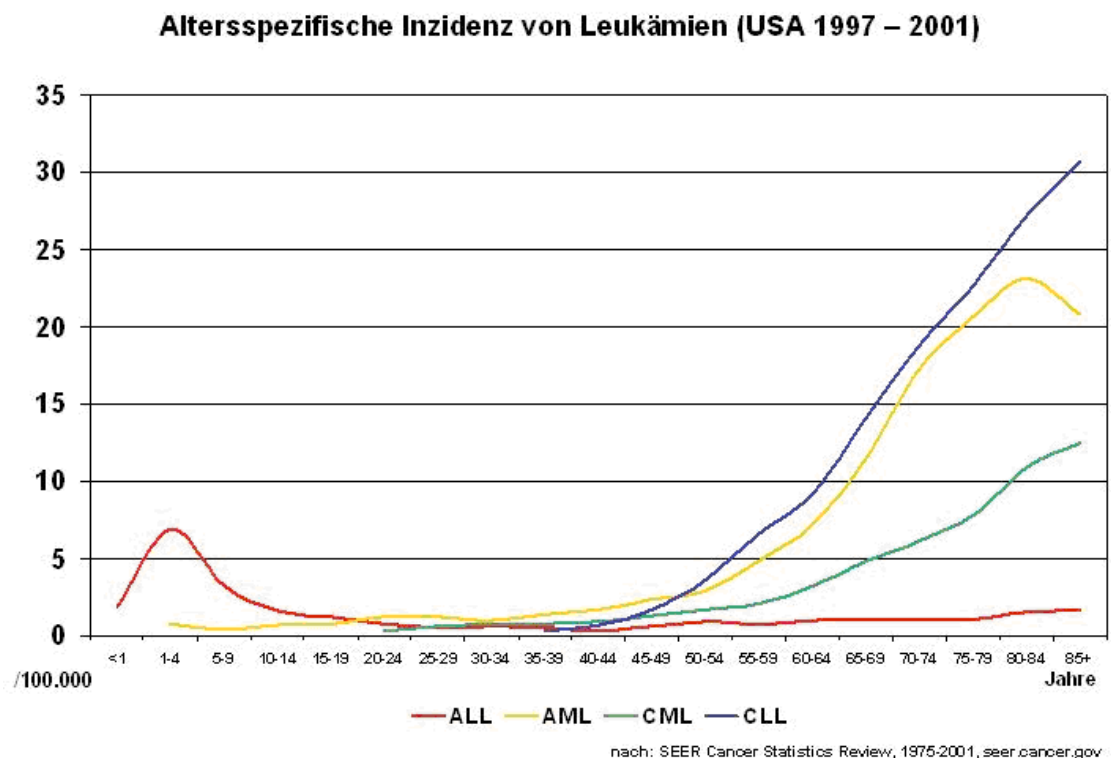


Abbildung 1: Altersverteilung Leukämie

1.1.1 Therapie

Das Ziel der Therapie einer Leukämie ist eine Vollremission zu erreichen, das bedeutet, dass keine Krankheitssymptome mehr vorhanden sind und Blutbild und Knochenmark keine pathologischen Zellen mehr enthalten [16, 28].

Chemotherapeutika: Bei der akuten myeloischen Leukämie bestehen die medikamentösen Komponenten der Induktions- und Erhaltungstherapie aus einem Anthrazyklin und ARA-C in dem klassischen "7+3 Schema", in dem ARA-C an den Tagen 1-7 kontinuierlich und das Anthrazyklin (z.B. Daunorubicin) an den Tagen 1-3 gegeben wird. Durch diese Induktionstherapie wird bei 65-75% der unter 60-jährigen und

bei 45-45% der über 60-jährigen eine Vollremission erreicht [3, 29, 78]. Alternative Induktionsschemata sind das TAD- und das HAM-Schema. Beim TAD-Regime wird zusätzlich noch das Zytostatikum 6-Thioguanin verabreicht. Beim HAM-Schema wird high-dose ARA-C verabreicht und statt des Anthrazyklins Daunorubicin das Anthrazyklin Mitoxantron gegeben. Der Austausch der Anthrazykline induziert aber keinen Wirkungsunterschied [70].

Allogene Knochenmarktransplantation: Als Alternative zur alleinigen Chemotherapie steht bei der Leukämiebehandlung die allogene Transplantation hämatopoetischer Zellen (KMT); also von einem Fremdspender empfangenes Material, oder die Transplantation hämatopoetischer Zellen von einem Zwilling Bruder oder -schwester, das als syngene Transplantation bezeichnet wird. Durch die KMT kann bei 50-80% der Leukämiepatienten eine langfristige Remission erreicht werden [42, 49]. Heutzutage ist es möglich für 70-85% der Patienten einen passenden Spender in einem Zeitraum zwischen vier bis acht Wochen zu finden [20]. Der Vorteil der KMT bei soliden Tumoren und bei hämatologischen Erkrankungen ist die Möglichkeit einer Konditionierung oder auch ablativer Therapie, die eine Behandlung mit einem sehr potenten Chemotherapeutikum und evtl. einer zusätzlichen Bestrahlung beinhaltet, ohne dabei auf myelotoxische Effekte Rücksicht nehmen zu müssen, da das Knochenmark durch die Spenderzellen wieder regeneriert wird. Bei den hämatologischen Erkrankungen liegt der Vorteil der KMT darin, dass durch die Verabreichung allogener Stammzellen, diese in einer Graft versus Leukämie-Reaktion in der Lage sind Leukämiezellen zu lysieren und neue Leukozyten aus tumorfreien Stammzellen heranwachsen können [14, 20]. Durch die Immunsuppression der Konditionierung und durch die zusätzlich nach der Transplantation, zur Verhinderung einer Graft-versus-Host-Reaktion induzierte Immunsuppression, erhöht sich die Gefahr von opportunistischen Infektionen, durch z.B. Herpes simplex Virus, Zytomegalievirus oder Pilze, wie Aspergillen- oder Candidaspecies [13].

1.1.2 Neutropenie

Kommt es zu einem Abfall der neutrophilen Granulozyten unter $1000/\mu\text{l}$ ($1 \cdot 10^9/\text{l}$), spricht man von einer schweren Neutropenie (oder Agranulozytose) [48]. Eine Neutropenie kann, häufig in Kombination mit einer Anämie und Thrombozytopenie, durch verdrängendes Wachstum von Leukämiezellen im Knochenmark selbst hervorgerufen werden [4]. Des Weiteren können Medikamente, wie Chemotherapeutika oder Analgetika über toxische bzw. allergische Pathomechanismen, Neutropenien im Rahmen einer Agranulozytose hervorrufen [6, 36]. Diese Neutropenien bürden die Gefahr von bakteriellen, viralen und opportunistischen Infektionen, wie Mykosen und damit eine erhöhte Morbidität, Mortalität und hohe finanzielle Kosten [17, 18, 69]. Außerdem kann durch eine verlängerte Neutropenephase und Komplikationen während dieser, eine Dosisreduktion der Chemotherapeutika nötig sein, so dass die Therapie der Grunderkrankung nur noch eingeschränkt möglich ist [81].

1.2 Pilze

Mehr als 70.000 Pilzarten sind beschrieben und benannt worden. Weltweit wird ein Vorkommen von etwa 250.000 verschiedenen Pilzarten geschätzt [22, 35]. Im medizinischen Bereich werden die Pilze in das DHS-System eingeteilt. Dermatophyten, Hefepilze und Schimmelpilze. Naturwissenschaftlich ist dieses System allerdings nicht korrekt. Dort werden die zelluloseschichthaltigen falschen Pilze von den chitinhaltigen echten Pilzen unterschieden. Diese können wiederum in Basidiomyceten, Ascomyceten und Deuteromyceten unterteilt werden. Da den Pilzen Chlorophyll

fehlt gehören sie zu den Parasiten bei Pflanzen, Tieren und Menschen. Alle Pilze haben einen echten Nucleus. Der Körper besteht statt Gewebe aus Hyphen, die zu einem Myzel verflochten sind. Die Schadpilze, die Mensch, Tier und Pflanzen befallen, breiten sich durch Pilzsporen aus und vergrößern sich dann durch konstantes Myzelwachstum. Doch die wenigsten der vielen Pilzsorten sind wirklich pathogen, sondern sind ubiquitär im Menschen vorhanden und können sich erst bei fehlender Immunität pathogen ausbreiten [40]. Pilze enthalten ein dem menschlichen Cholesterin ähnliches Mycosterin, das Ergosterin, das für die antimykotische Wirkung von Amphotericin eine entscheidende Rolle spielt.

1.2.1 Humanpathogene Pilze

Aspergillus (Abb. 2) gehört zu den Schimmelpilzen. Diese saprophytischen Pilze verwerten Kohlenhydrate und Stickstoffe. Damit nehmen sie eine wichtige Rolle als Recyclingmechanismus in der Umwelt ein [34, 64]. Die Aspergillusart, *Aspergillus fumigatus*, ist eine der häufigsten Sporenpilze. Die Sporen werden passiv an die Umwelt abgegeben und sind ubiquitär zu finden. Ihr Durchmesser beträgt 2-3 Mikrometer, so dass sie problemlos in der menschlichen Lunge bis in die Alveolen vordringen können [68, 72]. Hochrechnungen zufolge atmet jeder Mensch pro Tag mehrere Hundert Sporen des Schimmelpilzes ein [15, 30, 41]. In den letzten Jahren ist eine stetig steigende Inzidenz invasiver Mykosen zu verzeichnen [33, 43, 56, 63]. In dem Zeitraum 1980 bis 1997 sind die invasiven Mykosen in den USA in der Statistik der Todesursachen von Platz zehn auf Platz sieben vorgerückt [56]. Diese Entwicklung ist einerseits auf die in den achtziger Jahren neu aufgetretenen HIV-Infektionen mit nachfolgender AIDS-Erkrankung, sowie auf eine Zunahme von Organ- und Knochenmarktransplantationen mit entsprechender Immunsuppression zurückzuführen [56]. Diese in Länge und Anzahl zunehmenden Immunsuppressionen sind ein großer Risikofaktor für invasive Pilzinfektionen [52]. Vor allem die Knochenmarktransplantation gewinnt in der kurativen Therapie der Leukämien und anderen hämatologischen Erkrankungen immer mehr an Bedeutung [75].

Mit Sicherheit sind invasive Mykosen meist nur post mortem zu diagnostizieren [4]. Bei, nicht nur in Deutschland, stetig sinkenden Obduktionszahlen, ist davon auszugehen, dass der schon belegte Anstieg von invasiven Mykosen nur einen Teil des wirklichen Anstiegs widerspiegelt [58].

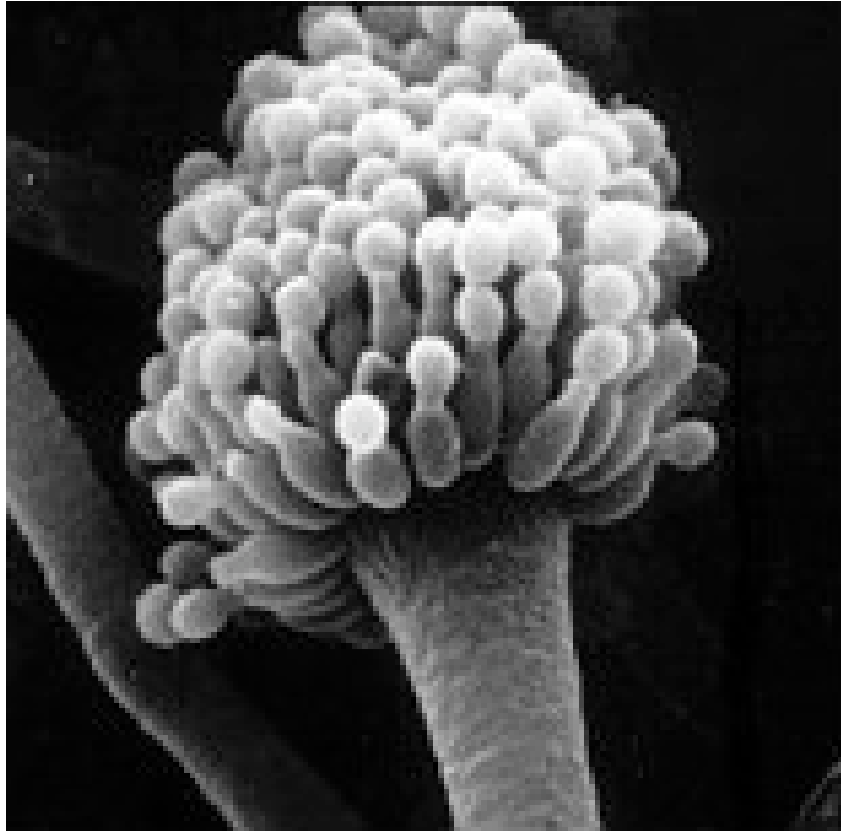


Abbildung 2: Aspergillus, elektronenmikroskopische Aufnahme eines Aspergillus fumigatus. NIH (<http://www.niaid.nih.gov>)

1.3 Behandlung von invasiven Mykosen

Die Antimykotika lassen sich in Polyene, Azole und Echinocandine einordnen. Des Weiteren findet Flucytosin noch als Kombinationspartner Verwendung [67].

1.3.1 Amphotericin B:

Überblick: Amphotericin B (AmB) gehört zu den Polyenen. AmB findet wegen seines breiten Wirkspektrums und seinen geringen Therapiekosten auch 50 Jahre nach seiner Isolierung noch heute Verwendung [22, 39]. Als i.v.-Applikation wird es bei neutropenischen Patienten verwendet, wenn systemische Mykosen wahrscheinlich sind oder bei persistierendem Fieber nicht ausgeschlossen werden können.

Struktur: Amphotericin A und Amphotericin B (Abb. 3 und 4) entstehen durch Fermentation aus Kulturen von dem Actinobacterium *Streptomyces nodosus*. Wo bei Amphotericin A nur ein geringes antifungales Spektrum aufweist [46]. Amphotericin B hat die Summenformel $C_{47}H_{73}NO_{17}$. Es ist eine gelb-orange Substanz, die 1959 erstmals von Gold et al. isoliert wurde [19]. Von den circa 200 bekannten Polyenen ist Amphotericin B das einzige, das eine solch eingeschränkte Toxizität hat, dass es intravenös verabreicht werden kann [22]. Durch industrielle Herstellung wurde es möglich einen Wirkstoff zu isolieren, der zu mehr als 98% aus Amphotericin B und zu weniger als 2% aus Amphotericin A besteht [50]. Aufgrund seiner chemischen Struktur ist Amphotericin sehr stark hydrophob, so dass es in Wasser mit einer Solubilität von weniger als 1 mg/l fast unlöslich ist. Dies ist auch der Grund, dass für eine systemische Therapie keine orale Gabe von Amphotericin B möglich ist, es erfolgt keine gastrointestinale Aufnahme. Unter einem pH-Wert von 2 oder über

einem pH-Wert von 11 ist Amphotericin B wasserlöslich [5, 84]. Allerdings fällt unter diesen Bedingungen Amphotericin B in Salz aus und wirkt nur noch eingeschränkt [22, 66].

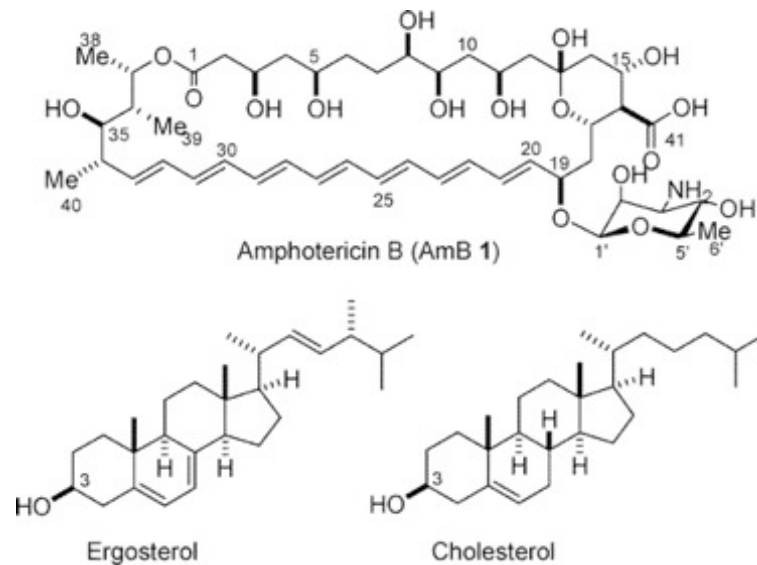


Abbildung 3: Struktur von Amphotericin B, Ergosterol und Cholesterol

Amphotericin Desoxycholat: Um Amphotericin therapeutisch zu nutzen wird es mit Natriumdesoxycholat, einem Natriumsalz der Gallensäure, verbunden. Dieses Salz maskiert den hydrophoben Anteil des Amphotericin B und sorgt so für eine Hydrophilie des Amphotericin B-Desoxycholat-Komplexes (AmB). Nach Eintritt in den Blutkreislauf löst sich der Komplex in die Ursprungsstoffe Amphotericin B und Gallensalz auf.

Wirkmechanismus: Angriffspunkt des Amphotericins ist das Ergosterin der Pilz-zelle, das strukturell dem Cholesterin der menschlichen Zelle ähnelt und dadurch auch die multiplen Amphotericin-Nebenwirkungen erklärt. Die Affinität der Polyene gegenüber dem Ergosterin ist in etwa 1000 mal größer, als gegenüber dem humanen Cholesterin [39]. Amphotericin B und die Sterine besitzen ein fast gleiches starres, planares, durchkonjugiertes Doppelbindungssystem. Daher können sie eine enorm feste Bindung miteinander eingehen. Durch die Anlagerung von Amphotericin B an die Sterine lockern sich die Phospholipidverbindungen auf, wodurch die Aktivität der Porinmoleküle, also der porenformenden Transmembranproteine, zunimmt. Dadurch wird die Zellmembran durchlässiger für Elektrolyte und andere im Zytoplasma befindliche Stoffe. Dies hat bei den Pilzen fungistatische oder fungizide Konsequenzen und führt bei der menschlichen Zelle zu den teils schweren Nebenwirkungen [74].

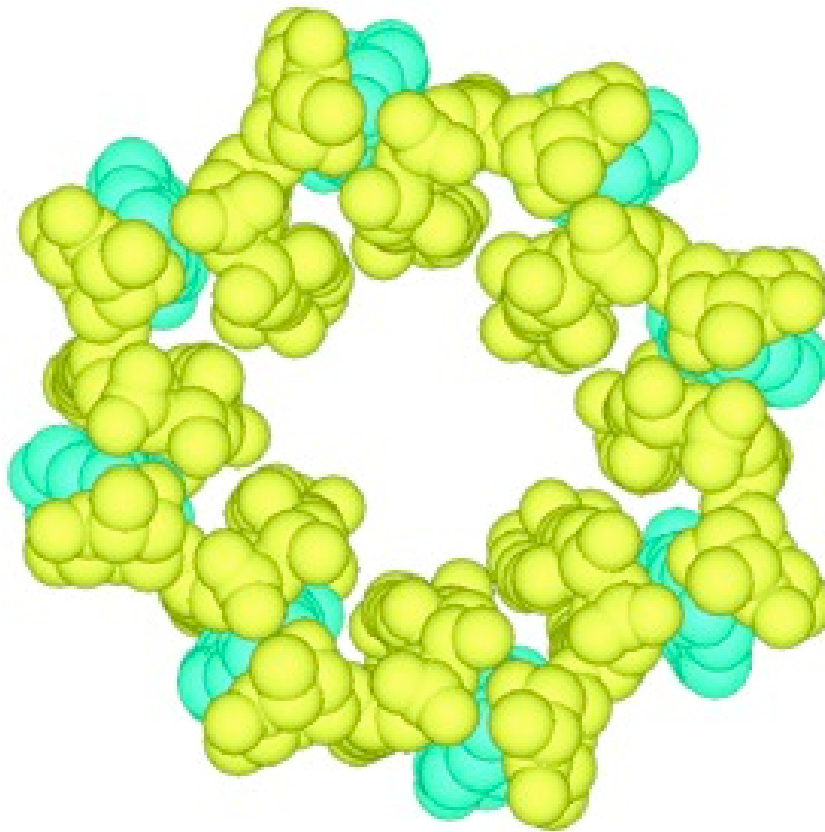


Abbildung 4: Hypothetische Struktur eines Porenkanals geformt aus 8 AmB-Molekülen und 8 Sterinen[54]

AmB wird nicht über die Schleimhäute resorbiert. Für eine systemische Wirkung muss es daher intravenös verabreicht werden. Das mit Gallensäure versetzte Amphotericin B wird als Amphotericin B Desoxycholat in Pulverform angeboten. In Wasser aufgelöst, muss es dann in 500 ml Glucose 5% weiter verdünnt werden bis es intravenös verabreicht werden kann. Bei der Auflösung in isotonischer Kochsalzlösung würde es zu einem Ausfällen von AmB kommen [32]. Die Plasmaeiweißbindung beträgt 90%. Initial beträgt die Serumhalbwertszeit 24 Stunden. Die endgültige Ausscheidungshalbwertszeit beträgt 15 Tage [11].

Nebenwirkungen: Zu den häufigsten Nebenwirkungen sind Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, Übelkeit und vor allem die Nephrotoxizität zu zählen, die auch in den meisten Fällen dafür verantwortlich ist, dass die Dosis von AmB reduziert oder AmB abgesetzt werden muss [23]. Die Ursache der Nephrotoxizität ist nicht sicher geklärt und kann durch verschiedene Pathomechanismen erklärt werden. Am Anfang der Ursachenkette steht, dass das Polyen Amphotericin B, das sich im Urin zu 2-5% in biologisch aktiver Form wiederfindet und sich in den Nierenzellen an das Cholesterol der Plasmamembran bindet. Daraus bilden sich pathologische Poren in der Plasmamembran, die zu einem pathologischen Ionenfluß durch diese führen. Diese Poren führen zu einem Natriumeinstrom in die Zelle und damit zu einem Na^+ -Überschuss in der Zelle. Die Zelle versucht diesen Überschuss durch eine starke Aktivierung der Natrium-Kalium-ATPase wieder auszugleichen. Diese (Über-)Aktivierung führt zu einem ATP-Abfall in der Zelle. Dadurch kommt es zu einem Energiedefizit in der Nierenzelle, das zum Zelltod führen kann. Im Ganzen führen diese Vorgänge zu einer verringerten Tubulusdurchlässigkeit und damit zu einer eingeschränkten Nierenfunktion.

Des Weiteren führt AmB zu einer direkten Vasokonstriktion der Gefäße der renalen Mikrozirkulation. Dies verursacht eine Minderperfusion von Nierenparenchym und damit weiteren Gewebsuntergang [7].

Die Schwere der Nebenwirkungen sind konzentrationsabhängig. Die höchsten Gewebskonzentrationen von AmB werden in der Niere, in der Lunge und Leber erreicht [2, 21, 27, 45, 51, 66, 73, 77, 83, 85, 87].

Liposomales Amphotericin B: Bei liposomalem Amphotericin B wurde der Wirkstoff Amphotericin B in eine Lösung unilamellarer Liposomen auf Sojalezithinbasis integriert. Durch diese Zusammensetzung wurde die Plasmahalbwertszeit erniedrigt, die effektive Plasmakonzentration erhöht und die Plasmaclearance für Amphotericin B wurde erniedrigt [46].

Bei den liposomalen Verbindungen sind die renalen Gewebskonzentrationen von AmB wesentlich geringer, woraus eine wesentliche niedrigere Gewebstoxizität resultiert [59].

Walsh et al. konnten bei einem Studienkollektiv von ca. 700 Patienten feststellen, dass liposomales Amphotericin B ein deutlich geringeres nephrotoxisches Potential zeigte. Es traten in dieser Studie auch deutlich weniger akute infusionsbedingte Ereignisse auf [80]. Die Studie von Walsh et al. ist allerdings umstritten, da z.B. mit unüblichen Amphotericin-Dosen gearbeitet wurde und nicht beschrieben wird, ob die nephrotoxizitätssenkende NaCl-Begleitmedikation verabreicht wurde [24, 61]. Nach Berechnungen von Flückiger kostete im Jahr 2002 eine Tagesdosis liposomales Amphotericin das 22-fache einer Tagesdosis von konventionellem Amphotericin B [25].

Kontinuierliche Infusion von Amphotericin B Desoxycholate: Der sehr große Therapiekostenunterschied zwischen AmB und liposomalem Amphotericin sind der Grund, dass man mit verschiedenen Therapieregimen versucht die Nebenwirkungen, vor allem die Nephrotoxizität des AmB, zu verringern. In Annahme der These, dass liposomales Amphotericin B durch den geringeren Konzentrationsanstieg in der Zelle nebenwirkungsärmer sei, wird versucht diesen Effekt durch die Gabe von AmB über 24 Stunden, statt über vier bzw. sechs Stunden, ebenfalls zu niedrigeren Therapiekosten zu erreichen [23].

1.4 Fragestellung:

Nachdem Eriksson et al., 2001 [23] publiziert hatten, dass die Umstellung der intravenösen Gabe von AmB von 6 bzw. 4 Stunden auf eine kontinuierliche Infusion, zu wesentlich besserer Verträglichkeit führe, wurde das Therapieregime in der Onkologie und Hämatologie der Universität Regensburg zum Juli 2001 auf die 24h-Gabe umgestellt. Ein Jahr nachdem alle Patienten mit dem modifizierten Schema therapiert worden sind, stellte sich die Frage, ob sich die Daten von Eriksson et al. auch an unseren Patienten so bestätigen ließen.

Ist es möglich die Nephrotoxizität von AmB durch eine Verlängerung der Infusionszeit von 6 auf 24 Stunden signifikant zu reduzieren?

Gleichzeitig sollten die weiteren AmB-Nebenwirkungsprofile in beiden Gruppen verglichen werden. Um beide Therapieschemata in der Untersuchung zu erfassen, haben wir alle Patienten, die im Zeitraum zwischen Juli 2000 bis Juli 2002, mit AmB behandelt worden sind, in die Untersuchung eingeschlossen.

2 Material und Methodik

Ziel der Untersuchung war herauszufinden, ob sich durch eine Umstellung des AmB-Infusionsregimes von 6 auf 24 Stunden eine Reduzierung der Nephrotoxizität und eine Verminderung der anderen Nebenwirkungen erreichen lässt, wie es von Eriksson et al. [23] vorgeschrieben war.

2.1 Design

Es handelt sich um eine retrospektive Untersuchung anhand von Krankenakten der Abteilung Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Regensburg.

Im Juli 2001 wurde an der Uniklinik Regensburg das Amphotericin-Regime von der Gabe über 6 Stunden auf eine kontinuierliche Infusion über 24 Stunden umgestellt. Aus diesem Umstellungsdatum ergibt sich der Zeitraum der Auswertung: 12 Monate davor und 12 Monate danach. Eingeschlossen wurden Patienten, die in der Abteilung für Hämatologie und Onkologie der Universitätsklinik Regensburg im Zeitraum vom 01.07.2000 bis zum 30.06.2002 eine intensive Chemotherapie oder eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Die eingeschlossenen Patienten hatten eine hämatologische Grunderkrankung, meist eine akute myeloische Leukämie. Durch die chemotherapeutische Behandlung haben die Patienten eine neutropenische Phase durchlaufen. Folgende Vorbedingungen mussten erfüllt sein:

- Fieber länger als 72h
- Eine Neutropenie [absolute neutrophil count (ANC)<1000/nl]; Dauer mindestens 10 Tage
- Die Behandlung musste in dem Zeitraum zwischen 1.7.2000 und 30.06.2002 erfolgt sein.

Folgende Ausschlusskriterien wurden angewendet:

- Erwartete Neutropeniedauer < 10 Tagen oder keine Neutropenie
- Behandlungsbeginn der jeweiligen Chemotherapie außerhalb des vorgegebenen Zeitraums
- Vorbehandlung mit Antibiotika / Antimykotika in einem auswärtigen Krankenhaus
- Systemmykose in der Anamnese
- Palliative Chemotherapiebehandlungen
- Bei Aufnahme neutropenische Patienten

Bei den Patienten, die die genannten Kriterien erfüllten, wurden die Daten retrospektiv mittels Aktenrecherche erhoben und ausgewertet. Die Patientendaten wurden nochmals in die einzelnen Chemotherapiezyklen untergliedert. Dieser Zyklus beginnt mit dem ersten Tag der Chemotherapie und hat verschiedene Endmöglichkeiten:

1. Beginn der nächsten Chemotherapie
2. Entlassung des Patienten
3. Tod des Patienten

2.2 EDV

Für die Eingabe und Auswertung der Daten wurde das Programm Visual Foxpro genutzt, es handelt sich um ein relationales Datenbanksystem der Fa. Microsoft. Es wurden zunächst verschiedene Tabellen erstellt, wobei unterschiedliche Datentypen zur Verfügung stehen.

2.2.1 Tabellen

Es wurden fünf Tabellen für die Erfassung der Daten angelegt.(s. Tab. 1)

Tabelle 1: Tabellen zur Datenerfassung

Tabellenname	Verwendung
Anamnese	Anamnese, Labordaten, Diagnosen
Therapie_Zyklen	Chemotherapiezyklus
Fieber	Dokumentation der Fieberphasen
Antibiose	Antibiotika, Antimykotika
Post_therapie	Auswertung Nebenwirkungen

Verknüpfung der Tabellen

Verknüpfung der Tabelle über das Feld jeweilige Feld Stamm-ID (z.B. bio_stamm_id) und Bogennummer (z.B. bio_zahl_bogen)

17

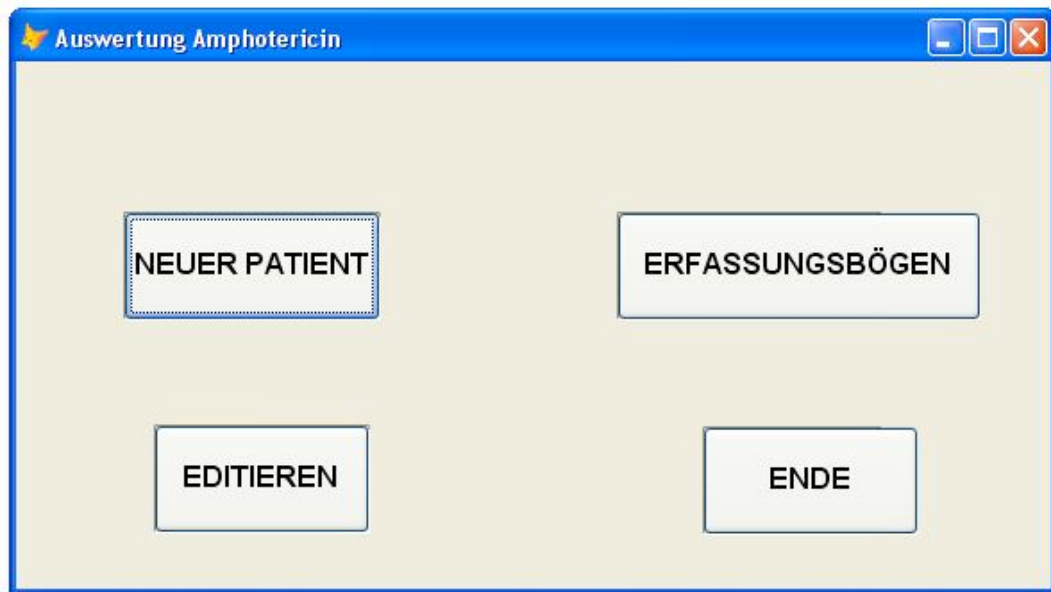


Abbildung 6: Maske Auswahlmenu

Die Abbildung 6 zeigt das Auswahlmenu mit den Möglichkeiten

- (Neuer Patient): Erfassung neuer Patienten
- (Erfassungsbögen): Erfassung neuer Bögen, bei bereits aufgenommenem Patienten
- (Editieren): Editieren von bereits vorhandenen Bögen
- (Ende): Ende der Datenerfassung

Abbildung 7: Maske Patientenaufnahme

Die Maske ist selbsterklärend. Die Stamm-ID wird vom System automatisch generiert. In das Feld Vortherapie wurden die bereits durchgeführten Chemotherapien eingetragen.

In allen Masken 'Erfassung' findet sich ein Feld für das 'Erfassungsdatum' mit dem Beginn des Chemotherapiezyklus.

Die Maske setzt sich aus fünf verschiedenen Submasken zusammen, die durch Anklicken des entsprechenden Reiters aktiviert werden.

- Anamnese / Labor / Röntgen (Abb. 8)
- Chemotherapie / Konditionierung [Neutropenie / Fieberepisoden] (Abb. 9)
- Antibiose I [Antibiose / Amphotericin B] (Abb. 10)
- Antibiose II [Antimykotikum second-line](Abb. 11)
- Befunde [Befunde Mykosedagnostik] (Abb. 12)
- Auswertung (Abb. 13)

Abbildung 8: Submaske Anamnese / Labor / Röntgen vor Chemotherapiezyklus

In dieser Submaske 'Anamnese/Labor/Röntgen' werden die Diagnose, der Abstand zu einer eventuell bereits stattgefundenen Neutropenie bzw. pulmonale Vor- und Begleiterkrankungen dokumentiert. Zusätzlich werden die Werte für neutrophile Granulozyten, Hämoglobin und Thrombozyten, sowie das eventuelle Vorhandensein von Blasten erfasst, weiterhin, falls durchgeführt, die Befunde von Röntgen-Thorax und CT-Thorax.

Abbildung 9: Submaske Neutropenie / Fieberepisoden

In der Submaske 'Neutropenie / Fieberepisoden' wird die Dauer der Neutropenie in Tagen eingegeben. Weiter wird vermerkt in welchem Umfang Fieberepisoden aufgetreten sind und die Zahl der Fiebertage automatisch berechnet.

Abbildung 10: Submaske Antibiose / Amphotericin B

In der Submaske 'Antibiose / Amphotericin B' wird zunächst erfasst, ob eine stan-

dardisierte antibiotische bzw. antivirale first-line bzw. second-line Therapie durchgeführt wurde. Es besteht auch die Möglichkeit weitere, vom Standard abweichende Therapieformen, einzugeben. Hierbei standen folgende Substanzen zur Verfügung (s. Tab. 2).

Tabelle 2: Weitere Substanzen antivirale/antibakterielle Therapie

Erythromycin	Aciclovir
Tobramycin	Metronidazol
Clindamycin	Amoxillin + Clavulansäure
Vancomycin	Ceftazidim
Foscarnet	Flucanazol
Ciprofloxazin	Rifampicin
Meropenem	Teicoplanin
Ganciclovir	Isoniazid
Amikacin	Piperacillin
Combactam	Linezolid
Trimethoprim + Sulfamethoxazol	Ceftriaxon
Doxycyclin	Cefotaxim
Amikacin	Flucytosin
Clarithromycin	Ribavirin
Metronidazol	Gentamicin
Cefuroxim	

Als wesentlicher Punkt wird die durchgeführte antimykotische Therapie aufgezeichnet. Hier ist die Dosis, die Dauer und das Zeitintervall der Gabe von AmB (6h / 24h) zu dokumentieren. Vermerkt werden die Kreatinin - und Bilirubinwerte vor und nach AmB-Therapie, sowie evtl. toxische, insbesondere renale Nebenwirkungen.

Erfassung

Erfassungsdatum: ... Therapie: Konditionierung Gewicht: 0.00 Beginn: ...

Anamnese/Labor/Röntgen Chemotherapie / Konditionierung Antibiose I **Antibiose II** Befunde Auswertung

☒ Keine Second line F ☐ Second line Pilztherapie Begründ. Second Line: .NULL.

Ambisome mg/d 1.	0.00	Von: ...	Bis: ...
Ambisome mg/d 2.	0.00	Von: ...	Bis: ...
Sempera mg/d 1	0.00	Von: ...	Bis: ...
Sempera mg/d 2	0.00	Von: ...	Bis: ...
Sporanox mg/d 1.	0.00	Von: ...	Bis: ...
Sporanox mg/d 2.	0.00	Von: ...	Bis: ...
Voriconazol i.v. mg/d 1.	0.00	Von: ...	Bis: ...
Voriconazol i.v. mg/d 2.	0.00	Von: ...	Bis: ...
Caspofungin mg/d 1.	0.00	Von: ...	Bis: ...
Caspofungin mg/d 2.	0.00	Von: ...	Bis: ...
Kreatinin bei Beginn second line	0.00	Kreatinin bei Ende second line	0.00
Bilirubin bei Beginn second line	0.00	Bilirubin bei Ende second line	0.00

Abbildung 11: Submaske Antimykotikum second-line

Die Submaske Antimykotikum second-line listet Substanzen für eine evtl. second-line antimykotische Therapie auf. Auch hier werden die Kreatinin - bzw. Bilirubinwerte vor und nach Therapie erfasst.

Erfassung

Erfassungsdatum: Therapie: Gewicht: Beginn:

Anamnese/Labor/Röntgen Chemotherapie / Konditionierung Antibiose I Antibiose II **Befunde** Auswertung

Auskultation Lunge Datum: Befund:

☒ Kein Röntgen Thorax ☐ Röntgen Thorax Datum: Befund:

☒ Kein CT ☐ CT Datum: Befund:

☒ Keine Bestimmung Asp. Ant. ☐ Bestimmung von Asp. Ant.

1. ASP Ant. 2. ASP Ant. 3. ASP Ant.

☒ Keine Bestimmung von ASP-PCR ☐ Bestimmung von ASP-PCR

1. ASP PCR 2. ASP PCR 3. ASP PCR

Sonstige Befunde zur Pilz-Diagnostik oder Mikrobio. Befund:

Abbildung 12: Submaske Befunde Mykosedagnostik

Die Submaske 'Befunde Mykosedagnostik' gibt die Möglichkeit die radiologischen und laborchemischen Befunde der Mykosedagnostik einzugeben. Besonders die Ergebnisse der Aspergillusdiagnostik sind zu bewerten.

Erfassung

Erfassungsdatum: ... Therapie: Konditionierung Gewicht: 0.00 Beginn: ...

Anamnese/Labor/Röntgen Chemotherapie / Konditionierung Antibiose I Antibiose II Befunde **Auswertung**

☐ Kein Fieber oder systemische Pilzinfektion
☒ Fieber in der Neutropenie (kurz, ohne systemische Pilztherapie)
☐ Fieber i. d. Neutropenie(refraktär, führt zu systemischer Pilztherapie)
☐ Fieber mit pulmonalen Infiltraten, Pilzinfektion aber unwahrscheinlich
 ☐ mögliche pulmonale Pilzinfektion
☐ Wahrscheinliche pulmonale Pilzinfektion
☐ gesicherte pulmonale Pilzinfektion
☐ mögl. oder sichere Pilzinfektion nicht-pulmonal

Art der NW		max. CTC Grad					Zusammenhang mit Pilztherapie		Datum
		0	1	2	3	4			
1	Fieber	0	1	2	3	4	0	0	...
2	Niereninsuff.	0	1	2	3	4	0	0	...
3	Bilirubin	0	1	2	3	4	0	0	...
4	Schüttelfrost	0	1	2	3	4	0	0	...
5	RR Abfall	0	1	2	3	4	0	0	...
6		0	1	2	3	4	0	0	...
7		0	1	2	3	4	0	0	...

Kommentar

Abbildung 13: Submaske Auswertung

In der letzten Submaske findet sich eine Zusammenfassung der Befunde. Es soll abschließend die Wahrscheinlichkeit einer Mykose bewertet werden und welche Nebenwirkungen bei einer durchgeführten antimykotischen Therapie aufgetreten sind. Die Nebenwirkungen werden in CTC-Graden beschrieben.

2.3 Auswertung

Die Auswertung erfolgte im Visual Foxpro Datenbank System. Die Abfragen werden im SQL (Structured Query Language, ANSI SQL-92) formuliert. Die Daten wurden zum Teil in MsExcel 2003, vorwiegend aber mit dem Statistikprogramm R [47] weiterverarbeitet. Folgende statistische Tests fanden Anwendung:

- Wilcoxtest
- Exakter Test nach Fisher

3 Ergebnisse

In die Studie wurden Patienten aufgenommen, bei denen, aufgrund einer intensiven Chemotherapie bzw. einer Konditionierung vor Knochenmarktransplantation, eine Neutropenie aufgetreten ist.

Insgesamt erfüllten 105 Patienten diese Bedingungen; die Auswertung erfolgte an 220 Behandlungszyklen. Die Patienten wurden in drei Gruppen aufgeteilt:

- Gruppe A = kein konventionelles Amphotericin B (AmB)
- Gruppe B = 6h AmB
- Gruppe C = 24h AmB

Die Aufteilung der drei Gruppen ist in der Tabelle 3 aufgelistet.

Tabelle 3: Anzahl Patienten bzw. Therapiezyklen

	Patienten	Therapiezyklen
Gesamt	105	220
kein AmB (Gruppe A)	49	147
AmB (Gruppen B+C)	56	73

Die Unterscheidung zwischen Gruppe B und Gruppe C ist mit dem Datum der AmB-Therapie gegeben. Bei einer AmB-Therapie in dem Patientenkollektiv mit Beginn der Therapie zwischen 1.7.2000 und 30.6.2001, wurden die Patienten mit dem 6h AmB-Schema therapiert und bilden die Gruppe B. Patienten mit einer AmB-Therapie zwischen 1.7.2001 und 30.06.2002 wurde das 24h Schema verabreicht; diese Patienten bilden die Gruppe C. Bei 5 Patienten der Gruppe C wurde als 'Pilotprojekt' schon vor dem 1.7.2001 das 24h AmB-Schema angewandt, einem Patienten der Gruppe B wurde nach dem 1.7.2001 des 6h AmB-Schema verabreicht.

In der Gruppe B musste bei einem Patienten, in der Gruppe C bei fünf Patienten die AmB Therapie über zwei Chemotherapiezyklen durchgeführt werden. Bei der Auswertung dieser Gruppen wurden diese überschneidenden Chemotherapiezyklen als ein Therapiezyklus gewertet. Dies wird bei der Auswertung der AmB-Therapie im Detail besprochen; bei der übrigen Auswertung wird jeder Chemotherapiezyklus einzeln gewertet.

Schwerpunkt der Auswertung ist zu prüfen, ob die Gruppen B und C sich in verschiedenen Kriterien unterscheiden oder im Prinzip gleich sind. Die Gruppe A wird als Vergleichsgruppe zusätzlich ausgewertet.

3.1 Diagnosen

Die Diagnosen der Patienten sind in der Tabelle 4 aufgelistet. Es handelt sich ausschließlich um hämatologische Grunderkrankungen mit Überwiegen der 'Akuten Leukämien' insbesondere der Akuten Myeloischen Leukämien (AML). Chronische Myeloische Leukämien (CML), M. Hodgkin und NHL sind wesentlich seltener.

Tabelle 4: Verteilung Diagnosen

Diagnosen	Anzahl
ALL	11
AML	59
CML	9
Non-Hodgkin Lymphom	10
M. Hodgkin	2
Plasmozytom	3
Osteomyelofibrose	5
Andere	4

Betrachtet man die am häufigsten vorkommende Diagnose AML in den Gruppen B und C, so findet sich die in in der Tabelle 5 dargestellte Verteilung. Die Verteilung ist bei beiden Gruppen ähnlich.

Tabelle 5: Hauptdiagnosen der Gruppen B und C

Diagnosen	Gruppe B	Gruppe C
AML	18	31
Andere (Nicht AML)	2	5

Bei statistischer Auswertung mit dem exakten Test nach Fisher ergibt sich ein $p=1.0$, somit lässt sich ein Unterschied in den Gruppen nicht nachweisen.

3.1.1 Knochenmarktransplantation (KMT)

Die Tabelle 6 zeigt die Anzahl der Patienten mit Knochenmarktransplantaten aufgeschlüsselt nach Gruppen A-C.

Tabelle 6: Knochenmarktransplantation

Anzahl KMTs (Patienten)	
Gruppe A	39
Gruppe B	4
Gruppe C	8

3.2 Altersverteilung

Der Boxplot (Abb. 14) und die statistische Auswertung der drei Gruppen sind im folgenden dargestellt.

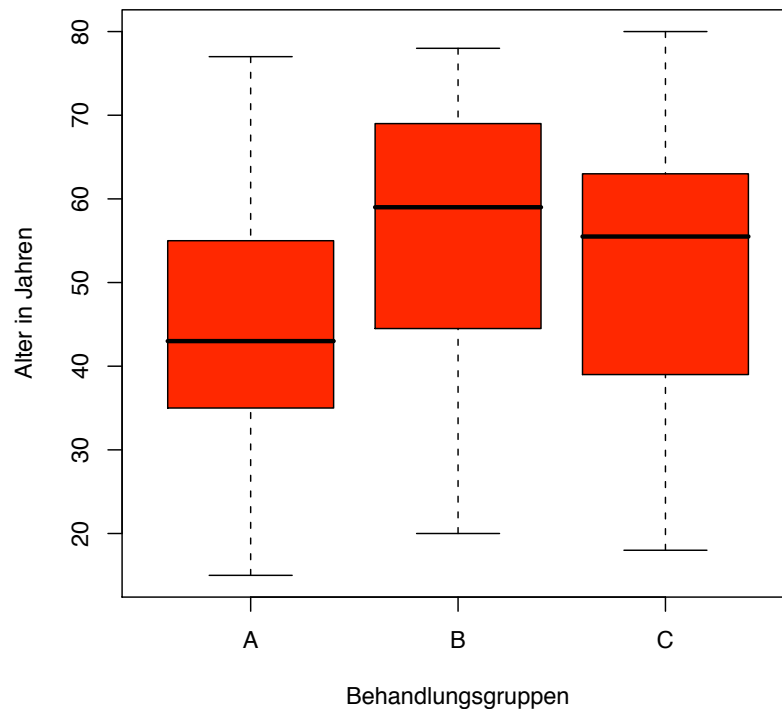


Abbildung 14: Boxplot: Altersverteilung

Statistische Auswertung: Altersverteilung

- Gruppe A

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
15.0	35.0	43.0	44.8	55.0	77.0

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
20.00	44.75	59.00	54.60	68.50	78.00

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
18.00	39.50	55.50	51.33	63.00	80.00

Hierbei fällt auf, dass in der Gruppe A der Median 43 Jahre beträgt und somit deutlich niedriger ist im Vergleich zu den 59 Jahren der Gruppe B bzw. den 55,5 Jahren der Gruppe C. Minimum und Maximum sind weitgehend gleich, wobei in der Gruppe A auch der jüngste Patient mit einem Alter von 15 Jahren erfasst ist, in der Gruppe C der älteste Patient mit einem Lebensjahr von 80 Jahren.

Bei Anwendung des Wilcoxtest zeigt sich, dass bei der Altersverteilung der Gruppen B und C kein Unterschied nachgewiesen werden kann ($p=0.3136$).

3.3 Laborparameter

In folgenden Abschnitten werden einzelne Laborparameter verglichen. Es soll auch hinsichtlich der Laborparameter ausgeschlossen werden, dass die Gruppen B und C unterschiedlich zusammengesetzt sind.

3.3.1 Neutrophile Granulozyten

Bei Vergleich der Anzahl der neutrophilen Granulozyten zu Beginn eines Chemotherapiezyklus, erkennt man in der Gruppe A einen höheren Wert des Median im Vergleich zu den Gruppen B und C. Die Streuung ist sehr ausgeprägt, entsprechend zeigen auch die übrigen Werte deutliche Unterschiede (s. Abb. 15).

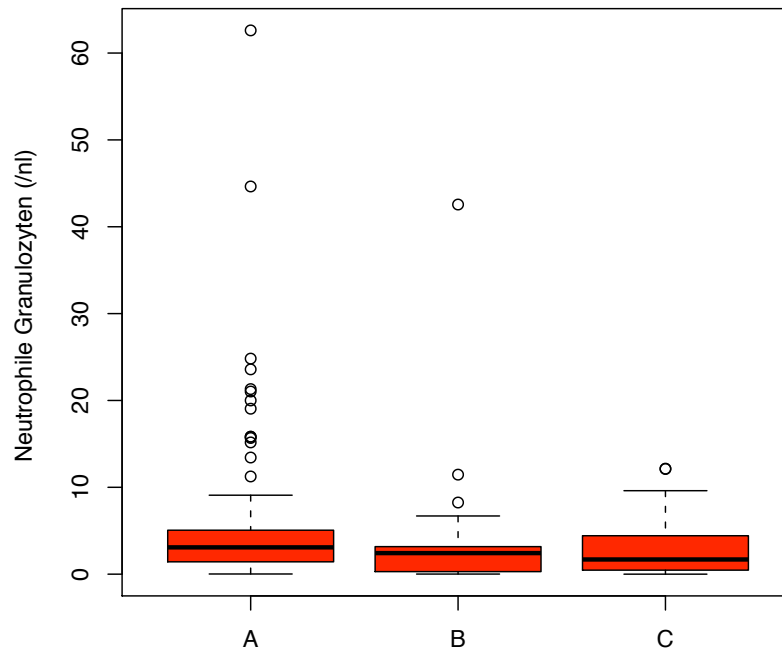


Abbildung 15: Neutrophile Granulozyten bei Beginn der Therapie

Statistische Auswertung: Neutrophile Granulozyten bei Beginn der Therapie

- Gruppe A

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.020	1.422	3.085	5.013	5.045	62.160

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.0100	0.3175	2.4250	4.3990	3.1470	42.56

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.00	0.495	1.690	2.987	4.393	12.150

Im Wilcox-Test wurden die Gruppen B und C hinsichtlich der gemessenen Werte der Neutrophilen Granulozyten verglichen. Ein Unterschied ließ sich im Wilcoxtest nicht nachweisen ($p=0.7492$).

3.3.2 Boxplot Tage in Neutropenie

Hier werden die Tage der Neutropenie in den einzelnen Gruppen aufgelistet (Abb.16 und Zusammenfassung der statistischen Werte). Im Gegensatz zu den Tagen mit

Fieber (s. Kapitel 3.4) zeigt sich bei den Tagen in Neutropenie in allen drei Gruppen ein ähnlicher Medianwert. Der Medianwert der Gruppe C ist mit 19 Tagen etwas höher als der der Gruppe B mit 15 Tagen. Zahlreiche Werte liegen außerhalb der dritten Quartile.

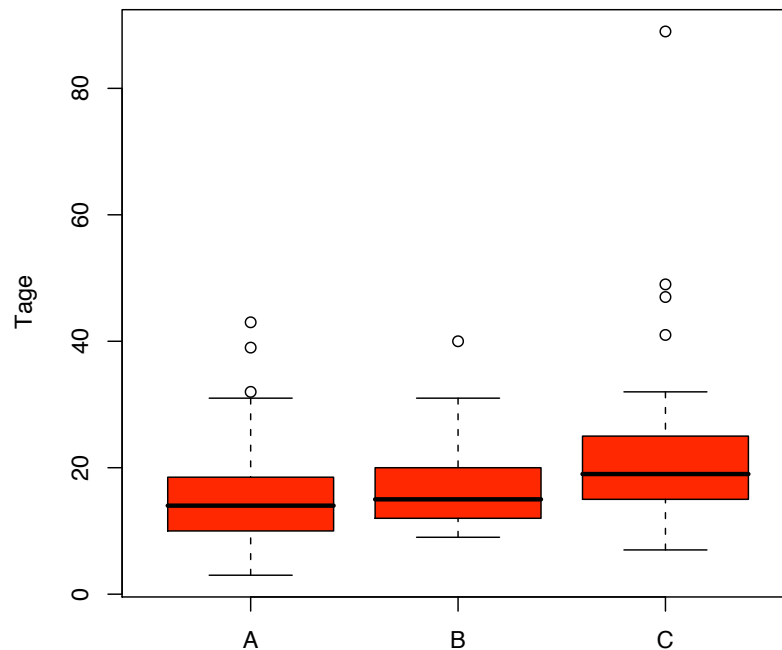


Abbildung 16: Tage in Neutropenie

Statistische Auswertung: Tage in Neutropenie

- Gruppe A

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
3.00	10.00	14.00	15.03	18.25	43.00

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
9.00	12.00	15.00	17.23	19.50	40.00

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
7.00	15.50	19.00	21.88	25.00	89.00

Im durchgeführten Wilcoxtest lässt sich zwischen den Gruppen B und C hinsichtlich der Tage in Neutropenie kein Unterschied zeigen (p-value=0.0618).

3.3.3 Blasten

Der Vergleich der Anzahl der Blasten vor Beginn eines Chemotherapiezyklus im peripheren Blut, findet sich im dargestellten Boxplot in der Abb. 17, im Anschluss daran die statistische Auswertung. Insgesamt ist dieser Vergleich problematisch, da in den Chemotherapiezyklen, die der ersten Chemotherapie folgen, die Anzahl der

Blasten sich deutlich verringert bzw. Blasten nicht mehr nachweisbar sind. Auch ist die Anzahl der Blasten abhängig von der Grunderkrankung und von Patient zu Patient variabel. Da sich aber die Grunderkrankungen in den Gruppen A, B und C nicht wesentlich unterscheiden, gelten die Einschränkungen für alle Gruppen. Die Mediane der Gruppen B und C sind sehr ähnlich; in der Gruppe A findet sich eine deutlichere Streuung. Auffallend in der Gruppe C ist die 3. Quartile mit einem Wert von 50%.

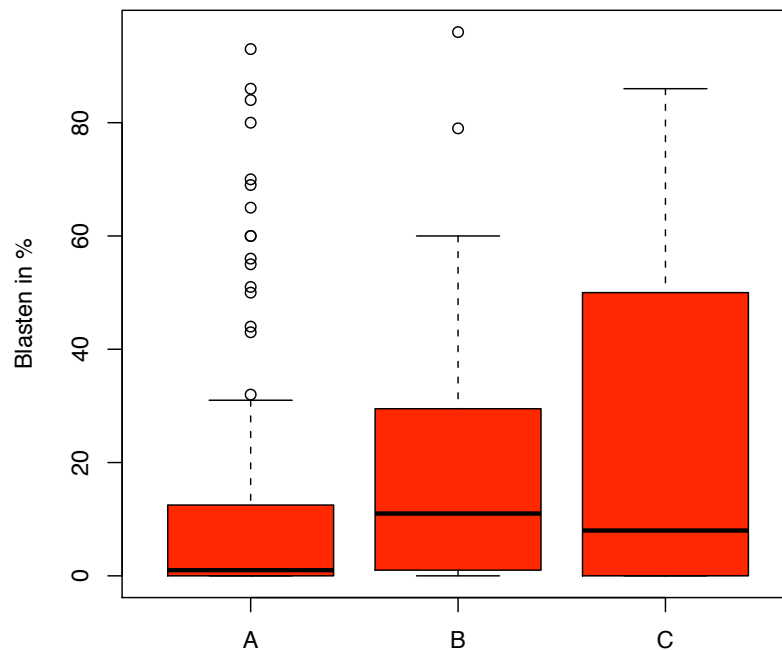


Abbildung 17: Blasten vor Chemotherapiezyklus

Statistische Auswertung: Anzahl Blasten vor Chemotherapiezyklus

- Gruppe A

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.00	0.00	1.00	12.38	12.25	93.00

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.00	1.00	11.00	22.58	29.50	96.00

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.00	0.00	8.00	24.89	50.00	86.00

Im Wilcoxtest kann beim Vergleich der Gruppen B und C hinsichtlich der Blasten nicht gezeigt werden, dass die Gruppen unterschiedlich sind (p-value=0.7744).

3.3.4 Hämoglobin

Die Abbildung 18 demonstriert den Boxplot des Hämoglobinwertes vor Beginn eines Chemotherapiezyklus. Es lässt sich im Graphen leicht erkennen, dass die Gruppen

eine sehr ähnliche Verteilung aufweisen. Auch bei der Zusammenfassung der statistischen Parameter ergibt sich ein identisches Bild.

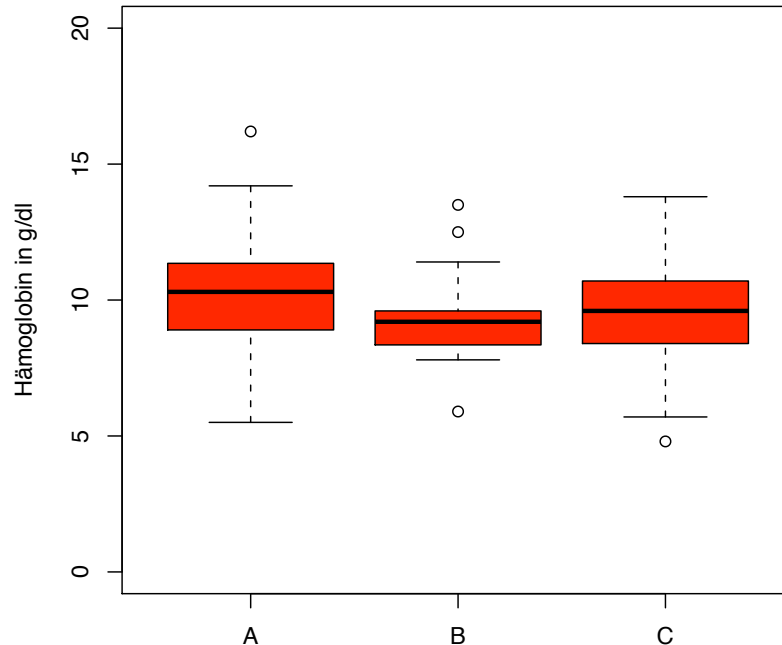


Abbildung 18: Hämoglobin vor Beginn der Therapie

Statistische Auswertung: Hämoglobin vor Beginn der Therapie

- Gruppe A

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
5.50	8.90	10.30	10.21	11.35	16.20

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
5.900	8.425	9.200	9.338	9.600	13.500

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
4.800	8.400	9.600	9.455	10.700	13.800

Auch im Wilcoxtest kann zwischen den Gruppen B und C statistisch ein Unterschied nicht gezeigt werden (p-value=0.4853)

3.3.5 Thrombozyten

Abschließend wird noch die Verteilung der Thrombozytenzahl in den einzelnen Gruppen geprüft. Im Boxplot (Abb. 19) und in der Zusammenfassung der statistischen Werte finden sich ähnliche Mediane bei Nachweis einer deutlichen Streuung in allen drei Gruppen. Es lassen sich in allen drei Gruppen Werte nachweisen, die weit über die dritte Quartile hinausreichen.

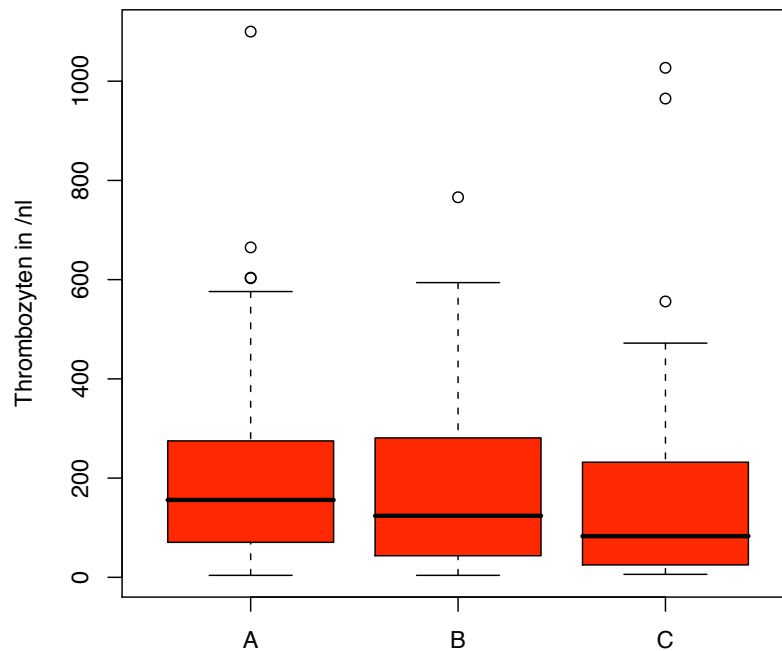


Abbildung 19: Thrombozyten zu Beginn der Therapie

Statistische Auswertung: Thrombozyten zu Beginn der Therapie

- Gruppe A

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
4.0	70.5	156.0	189.0	275.0	1100.0

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
4.00	50.75	124.00	196.10	279.00	766.00

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
6.0	25.0	83.0	167.8	232.0	1027.0

Im Wilcoxtest zwischen den Gruppen B und C kann ein Unterschied nicht nachgewiesen werden ($p=0.3135$).

3.4 Fiebertage

Ein wesentliches Symptom einer möglichen Mykose ist der Nachweis von refraktärem Fieber. Deshalb ist die Anzahl der Fiebertage ein entscheidendes Merkmal der hier zu vergleichenden Gruppen. Im Boxplot (Abb. 20) und in der Zusammenfassung der statistischen Werte zeigt sich ein deutlicher Unterschied zwischen Gruppe A und den Gruppen B und C. In der Gruppe A zeigt sich, wie zu erwarten, ein deutlich niedriger Medianwert. In der Gruppe C ist der Medianwert etwas höher als in der Gruppe B. Die Streuung ist in allen drei Gruppen sehr stark.

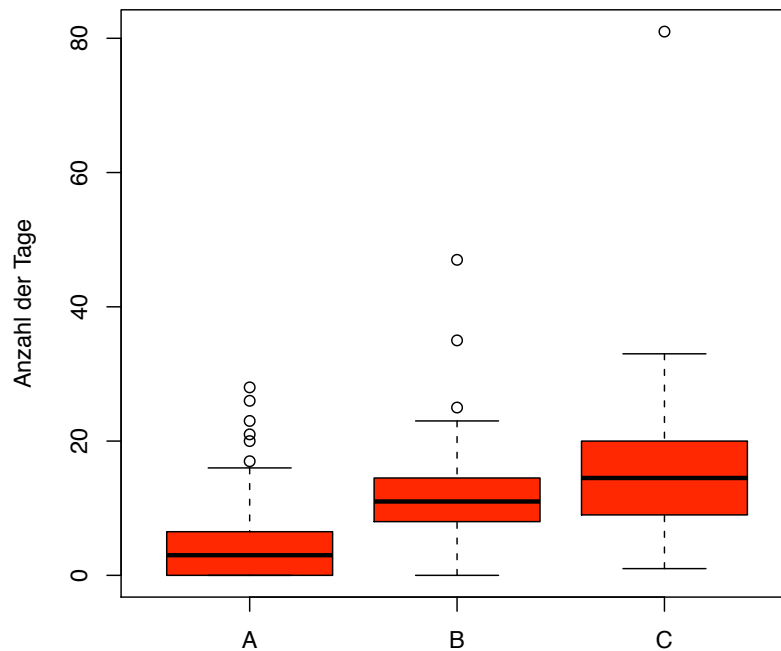


Abbildung 20: Fiebertage

Auffallend ist, dass auch in den Gruppen B und C bei einigen Patienten kein Fieber oder nur ein einziger Fiebertag nachweisbar ist. Hier musste die Indikation für eine antimykotische Therapie aufgrund von anderen Parametern, z.B. Mykose in der Anamnese oder ein erhöhter CRP-Wert gestellt werden.

Statistische Auswertung: Fiebertage

- Gruppe A

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.000	0.000	3.000	4.347	6.500	28.000

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.0	8.0	11.0	13.3	14.5	47.0

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
1.00	9.00	14.50	16.26	20.00	81.00

Auch bei den Fiebertagen wurde der Wilcoxtest zum Vergleich der Gruppen B und C durchgeführt. Wie bei ähnlichen Medianwerten zu erwarten, konnte im Wilcoxtest nicht nachgewiesen werden, dass die Gruppen B und C hinsichtlich der Fiebertage unterschiedlich sind (p-value=0.1138).

3.5 Aspergillusnachweis

In den Tabellen 7, 8 und 9 sind die Ergebnisse zusammengefasst, die bei der Aspergillusdiagnostik erhoben wurden. Hierbei zeigt sich, wie schwierig der Nachweis sich

gestaltet, denn sowohl bei dem Antigennachweis als auch in der PCR-Methode sind fast alle Ergebnisse negativ.

Die Aspergillusdiagnostik mittels Antigennachweis wurde in der Gruppe A in 18 (12%) der 147 Chemotherapiezyklen durchgeführt, in der Gruppe B in 14 (58%) der 24 Zyklen und in der Gruppe C in 28 (57%) der 49 Zyklen.

Die Aspergillusdiagnostik mittels PCR wurde in der Gruppe A in 8 (5%) der 147 Chemotherapiezyklen durchgeführt, in der Gruppe B in 0 (0%) der 24 Zyklen und in der Gruppe C in 13 (27%) der 49 Zyklen.

Tabelle 7: Aspergillusdiagnostik: Antigennachweis bzw. PCR, Anzahl durchgeführter Untersuchungen

		Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Antigennachweis	nicht durchgeführt	129	10	21
	durchgeführt	18	14	28
PCR	nicht durchgeführt	139	24	36
	durchgeführt	8	0	13

3.5.1 Aspergillusdiagnostik: Antigennachweis

In der Gruppe A wurden insgesamt 46 Tests zum Aspergillusantigen-Nachweis durchgeführt (da z.T. pro Zyklus mehrere Antigennachweise durchgeführt wurden, unterscheidet sich die Anzahl der Tests von der Anzahl der Zyklen), 43 Untersuchungen waren negativ. Nur ein Antigentest lieferte ein positives Ergebnis, einer war verdächtig. In der Gruppe C fand sich ein ähnliches Ergebnis, 44 Tests negativ, ein verdächtiger Befund, ein positiver Test. In der Gruppe B waren alle Untersuchungen negativ.

Tabelle 8: Aspergillus Antigennachweis

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Anzahl	46	25	46
Negativ	43	25	44
Verdächtig	2	0	1
Positiv	1	0	1

3.5.2 Aspergillus PCR

Es wurden in der Gruppe A 12, in der Gruppe B keine, in der Gruppe C 19 Aspergillus-PCR Bestimmungen vorgenommen. Alle Tests waren negativ (s. Tab.9).

Tabelle 9: Aspergillus Nachweis PCR

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Anzahl	12	0	19
Negativ	12	0	19
Verdächtig	0	0	0
Positiv	0	0	0

3.6 Antibiose

Bei Fieber bzw. Neutropenie wurde zunächst eine Antibiose first- bzw. second-line durchgeführt. Die Tab. 10 zeigt eindrücklich, dass in der Gruppe A wesentlich häufiger keine Antibiose bzw. nur eine first-line Antibiose verabreicht werden musste. Erfasst sind hier der Status während eines Chemotherapiezyklus. In den Gruppen B und C findet sich, wie zu erwarten, die Verabreichung von first- und second-line Antibiotika. Auch die alleinige Verabreichung von second-line Antibiotika ist in den Gruppen B und C oft anzutreffen, z.B. 3/24 in Gruppe B und 8/49 in Gruppe C bei nur 10/147 in Gruppe A.

Tabelle 10: Antibiose

	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Keine Antibiose	55	2	2
first-line	44	1	2
first- und second-line	38	18	37
nur second-line	10	3	8

3.6.1 Antibiose first-line

Die statistische Analyse demonstriert die Summe der Tage mit first-line Antibiotika während der Therapiezyklen. Wie schon in Tabelle 10 verdeutlicht, handelt es sich fast ausschließlich um Patienten der Gruppe A (44 Chemotherapiezyklen), bei nur einem Chemotherapiezyklus aus der Gruppe B und zwei Chemotherapiezyklen der Gruppe C. Auf eine Boxplotdarstellung der Gruppen wurde deshalb verzichtet.

Statistische Auswertung: Tage mit Antibiose first-line

- Gruppe A

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
1.00	5.00	8.50	11.07	17.25	27.00

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
5	5	5	5	5	5

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
17.00	19.25	21.50	21.50	23.75	26.00

3.6.2 Antibiose first- und second-line, Tage von first-line

Der Boxplot in der Abb. 21 zeigt eine grafische Darstellung der Summe der Tage unter first-line Antibiotika bei Patienten, bei denen im Anschluss ein Wechsel zu einer second-line Antibiose erfolgte. Die Zusammenfassung der statistischen Werte ist unter der Abbildung zu erkennen. Es finden sich ähnliche Mediane, wobei die überwiegende Zahl der Daten den Therapiezyklen der Gruppen B und C zugeordnet werden kann. (Vergleiche auch Tabelle 10)

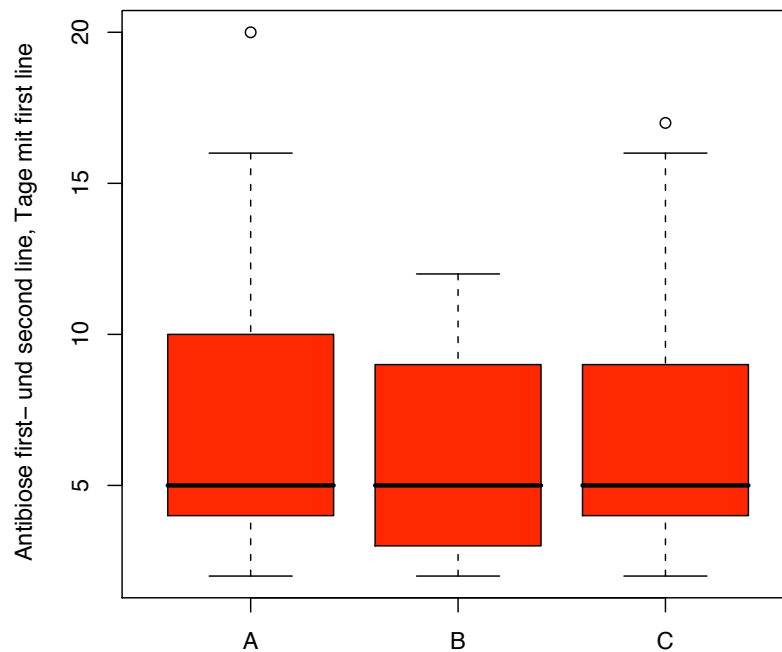


Abbildung 21: Antibiose first- und second-line, Tage first-line

Statistische Auswertung: Antibiose first- und second-line, Tage von first-line

- Gruppe A

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
2.000	4.000	5.000	7.211	9.750	20.000

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
2.000	3.250	5.000	5.944	8.750	12.000

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
2.000	4.000	5.000	6.946	9.000	17.000

3.6.3 Antibiose first- und second-line, Tage von second-line

Der Graph in Abbildung 22 demonstriert die Summe der Tage unter second-line Antibiotika bei zuvor stattgefundenener first-line Antibiotika. Entsprechend dem in Abb. 21 dargestellten Befund stammen die Werte überwiegend aus den Gruppen B und C. Der Boxplot zeigt leicht unterschiedliche Mediane bei deutlicher Streuung der Gruppen A und B.

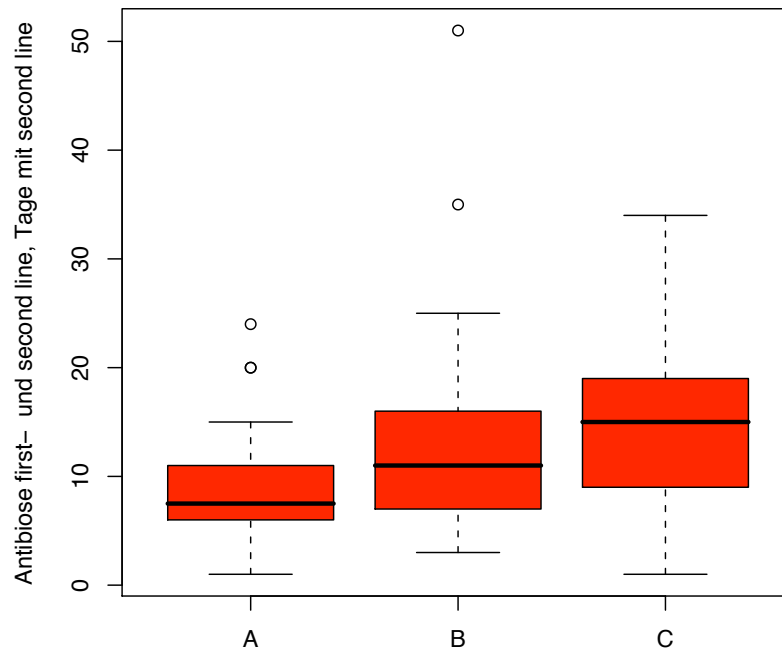


Abbildung 22: Antibiose first- und second-line, Tage von second-line

Statistische Auswertung: Antibiose first- und second-line, Tage von second-line

- Gruppe A

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
1.000	6.000	7.500	8.737	10.750	24.000

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
3.00	7.00	11.00	14.33	15.75	51.00

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
1.00	9.00	15.00	14.78	19.00	34.00

3.6.4 Antibiose nur second-line

Abschließend zeigt die Abb.23 den Boxplot mit der Summe der Tage unter second-line Antibiose. Diese Patienten haben ausschließlich second-line Antibiotika verabreicht bekommen. Es überwiegen, wie bereits in der Tabelle 10 dargestellt, Patienten der Gruppen B und C. Die Zusammenfassung der statistischen Werte ist unter der Abb. 23 zusammengefasst.

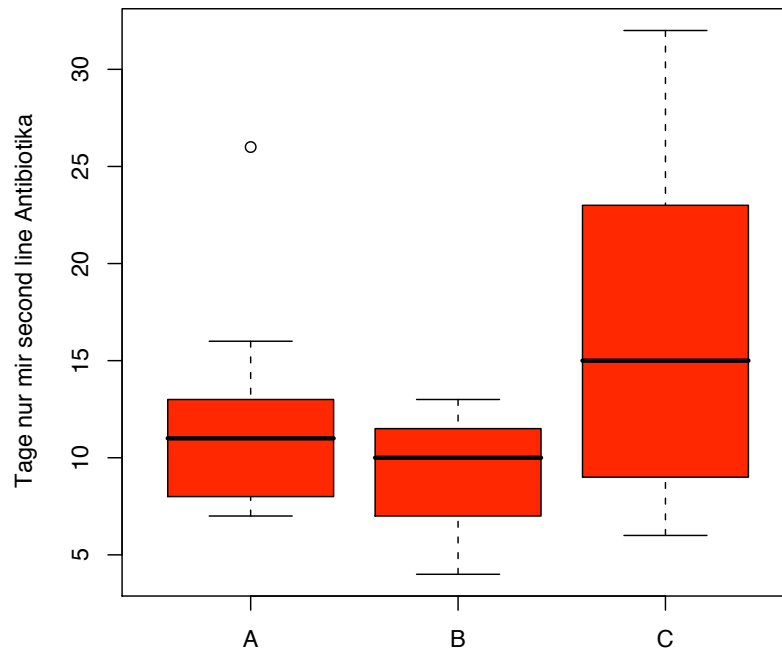


Abbildung 23: Boxlot: Antibiotika nur second-line

Statistische Auswertung: Antibiose nur second-line

- Gruppe A

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
7.00	8.50	11.00	12.20	12.75	26.00

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
4.0	7.0	10.0	9.0	11.5	13.0

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
6.0	10.0	15.0	16.5	22.5	32.0

Die Tabelle 11 beschreibt die Anwendungshäufigkeit in den einzelnen Gruppen. Die Zahlen benennen die Chemotherapiezyklen bei denen das Medikament zum Einsatz kam.

Tabelle 11: Weitere Antibiotika

Antibiotikum	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Erythromycin	3	4	10
Aciclovir	35	6	23
Tobramycin	47	14	25
Metronidazol	19	5	4
Clindamycin	7	5	1
Amoxillin und Clavulansäure	2		
Vancomycin	18	3	7
Ceftazidim	20	12	18
Foscarnet	1	1	1
Flucanazol	20	5	13
Ciprofloxazin	20	6	10
Rifampicin	6	6	3
Meropenem	3		2
Teicoplanin	3		3
Ganciclovir	2	1	
Isoniazid	1		
Amikacin	1		
Piperacillin			1
Combactam		1	1
Linezolid	1		1
Trimethoprim und Sulfamethoxazol	1	2	
Ceftriaxon	1	1	
Doxycyclin			1
Cefotaxim		2	
Amikacin			
Flucytosin	1	1	
Clarithromycin	1		
Ribavirin	1	1	
Metronidazol		2	
Gentamicin	1		
Cefuroxim	1		

3.7 Indikation AmB-Therapie

In der Tabelle 12 ist die Klassifikation der Wahrscheinlichkeit einer Mykose aufgelistet und in der Tabelle 13 die Indikationen für eine eventuelle AmB-Therapie. Hier wird deutlich, dass wie erwartet, in den meisten Fällen die Indikation zur AmB-Therapie aufgrund des klinischen Befundes und nicht aufgrund des Erregernachweises gestellt wurde.

Tabelle 12: Klassifikation der Wahrscheinlichkeit einer Mykose

Klassifikation	Definition
1	Kein Fieber/keine Pilzinfektion
2	Fieber in Neutropenie (kurz, keine syst. Pilztherapie)
3	Therapierefraktäres Fieber ohne pulmonale Infiltraten
4	Fieber mit pulmonalen Infiltraten, Pilzinfektion aber unwahrscheinlich
5	Mögliche pulmonale Mykose
6	Wahrscheinliche pulmonale Mykose
7	Gesicherte pulmonale Mykose
8	Mögliche oder sichere Pilzinfektion nicht-pulmonal

Tabelle 13: Indikation zur AmB Therapie (modifizierte AmB-Zyklen,[Klassifikation s. Tab.12])

	Gruppe B	Gruppe C
Persistierendes Fieber, keine Hinweise für Mykose (3)	13	22
Fieber und pulmonale Infiltrate (4)	9	17
Mögliche, wahrscheinliche oder gesicherte Mykose (5,6,7,8)	1	5

Die Barplots (Abb. 24, 25, 26) demonstrieren die Häufigkeiten der Klassifikation einer Mykose-Wahrscheinlichkeit. Hierbei erkennt man einerseits, dass in der Gruppe A die 'unkomplizierten Fälle' deutlich überwiegen, andererseits auch in der Gruppe A in Einzelfällen eine antimykotische Therapie durchgeführt werden musste, die aber aufgrund der klinischen Konstellation bzw. der Anamnese primär aus 'second-line' Antimykotika bestand.

In den Gruppen B und C ist am häufigsten die Klassifikation 3 (therapierefraktäres Fieber) anzutreffen. Allerdings wurden auch Patienten mit den Klassifikationen 1 und 2 aufgrund ihrer Anamnese mit AmB therapiert.

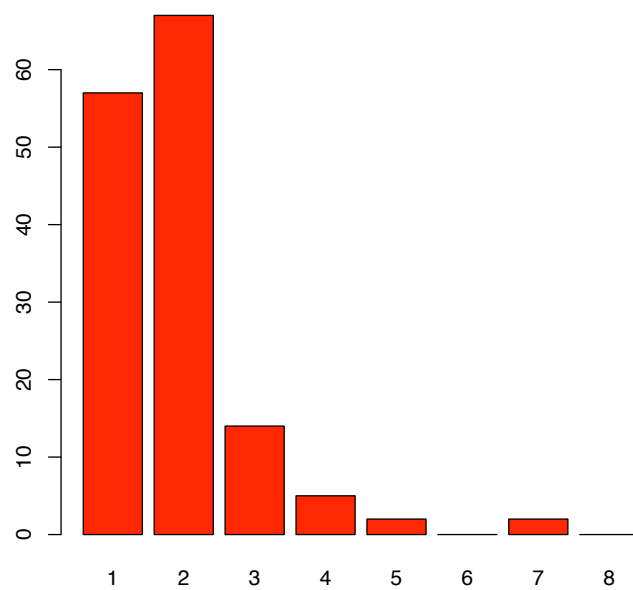


Abbildung 24: Wahrscheinlichkeit einer Mykose bezogen auf Chemotherapiezyklen, Gruppe A

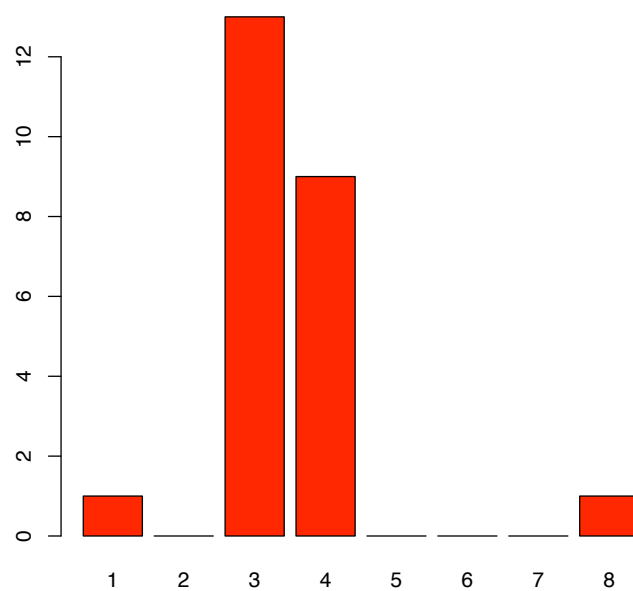


Abbildung 25: Wahrscheinlichkeit einer Mykose bezogen auf Chemotherapiezyklen, Gruppe B

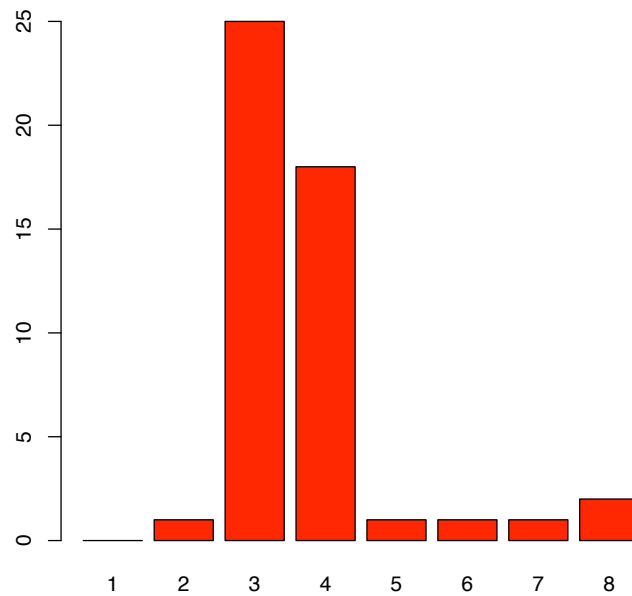


Abbildung 26: Wahrscheinlichkeit einer Mykose bezogen auf Chemotherapiezyklen, Gruppe C

3.8 Tage mit AmB und Dosis

Bei 56 Patienten wurde eine Therapie mit AmB eingeleitet, 20 Patienten gehörten zur Gruppe B, 36 Patienten zur Gruppe C. Bei einem Patienten der Gruppe B und bei 5 Patienten der Gruppe C, war es notwendig die Therapie überlappend über zwei Chemotherapiezyklen zu verabreichen. Diese Chemotherapiezyklen wurde als Einheit gewertet und als AmB-Zyklen bezeichnet, so dass 23 AmB-Zyklen der Gruppe B und 44 AmB-Zyklen der Gruppe C ausgewertet wurden. Falls ein Switch zu einem second-line Antimykotikum notwendig war, wurde als AmB-Tage bzw. als AmB-Dosis nur die AmB Therapie bis zum Wechsel auf second-line Antimykotika gewertet. Die Werte von Bilirubin bzw. Kreatinin vor und nach Therapie beziehen sich immer auf die oben definierten AmB-Zyklen und nicht auf die Chemotherapiezyklen.

Die im folgenden aufgeführten Boxplots beschreiben per definitionem ausschließlich die Gruppen B und C, da bei den Patienten der Gruppe A kein AmB verabreicht wurde.

3.8.1 AmB-Tage

Der Boxplot der Abb. 27 zeigt den Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der Tage unter AmB. Die Zusammenfassung der statistischen Parameter sind unterhalb der Abb.27 aufgelistet. Bei leicht abweichendem Median (Gruppe B=7, Gruppe C=10.5) erkennt man bei Minimum und Maximum fast identische Werte, bei insgesamt nur geringer Streuung, die außerhalb des oberen Whiskers liegen. 1. und 3. Quartile sind fast identisch.

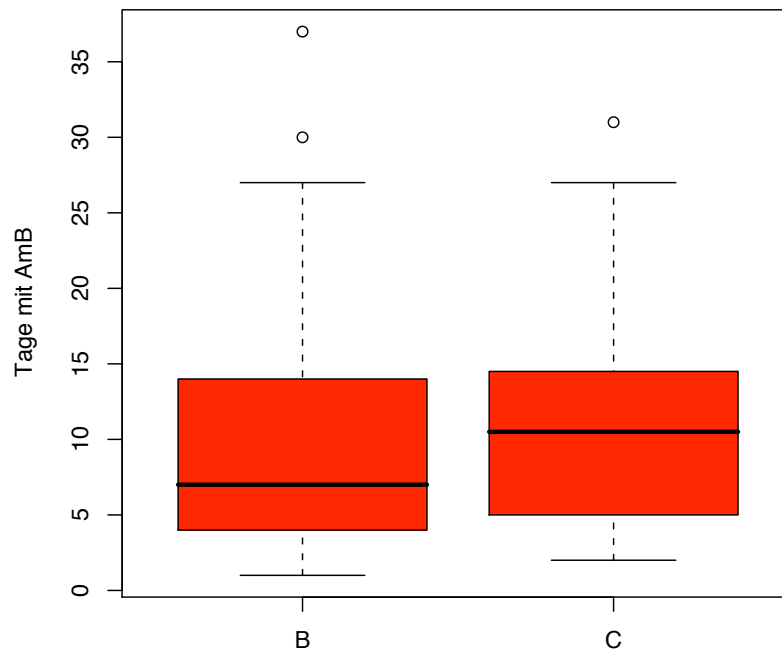


Abbildung 27: Tage mit AmB

Statistische Auswertung: Tage mit AmB

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
1.00	4.00	7.00	10.57	14.00	37.00

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
2.00	5.00	10.50	10.98	14.25	31.00

Im Wilcoxtest ist nicht zu erkennen, dass die Gruppen B und C hinsichtlich der Tage unter AmB verschieden sind ($p=0.4432$).

3.8.2 AmB-Dosis

AmB Tagesdosis In den Abbildungen 28 erkennt man den Boxplot, der die Tagesdosis von AmB (mg) beschreibt. Bei leicht unterschiedlichen Medianen finden sich nur gering differierende Minima und Maxima. Es lässt sich zeigen, dass die Gruppe eine weitgehend gleichmäßige Verteilung der Daten zeigt.

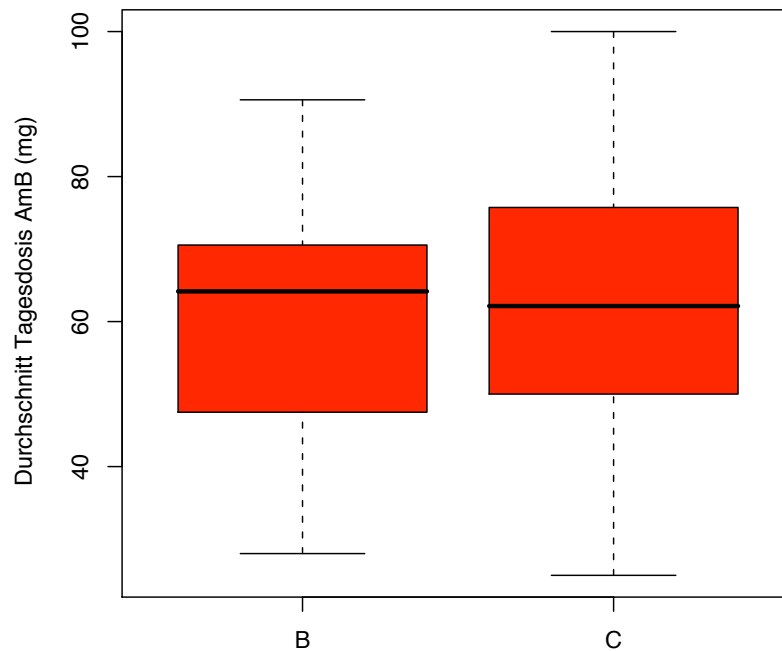


Abbildung 28: Durchschnitt Tagesdosis AmB in mg

Statistische Auswertung: AmB Durchschnitt Tagesdosis

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
28.00	47.50	64.17	59.98	70.56	90.59

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
25.00	50.00	62.14	63.36	73.61	100.00

Im **Wilcoxtest** lässt sich statistisch nicht beweisen, dass die Gruppen hinsichtlich der Durchschnittstagesdosis AmB unterschiedlich sind ($p=0.6475$).

3.8.3 AmB Gesamtdosis

In den Abbildungen 29 erkennt man den Boxplot, der die Gesamtdosis von AmB (mg) beschreibt. Bei unterschiedlichen Medianen und auch differierenden Minima, lässt sich zeigen, dass die Gruppe eine gleichmäßige Verteilung der Daten zeigt. In der Gruppe B finden sich einige Werte, die außerhalb der Whisker liegen, als Zeichen einer deutlichen Streuung.

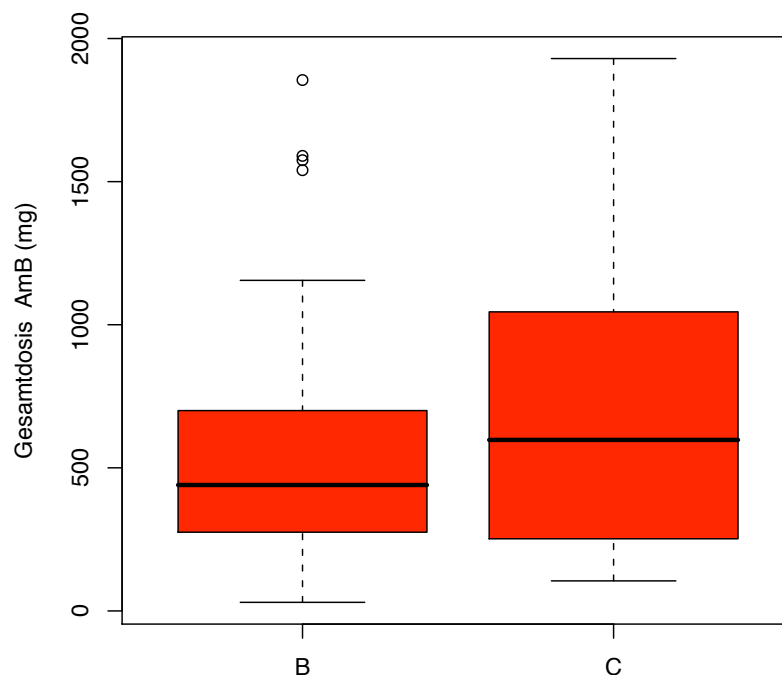


Abbildung 29: Gesamtdosis AmB (mg)

Statistische Auswertung: AmB Gesamtdosis

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
30.0	275.0	440.0	623.1	700.0	1855.0

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
105.0	258.0	597.5	696.2	1042.0	1930.0

Im **Wilcoxtest** lässt sich nicht demonstrieren, dass die Gruppen hinsichtlich der Gesamtdosis AmB statistisch unterschiedlich sind ($p=0.6475$).

3.9 Antimykose second-line

Bei zahlreichen Patienten wurde der Übergang auf eine second-line antimykotische Therapie notwendig. Dies betraf vorwiegend Patienten der Gruppe B (10 Zyklen) und C (18 Zyklen) nach nicht erfolgreicher AmB-Therapie. In der Gruppe A (24 Zyklen) sind dies Patienten, bei denen eine antimykotische Therapie erforderlich war, wobei aber aufgrund von verschiedenen Risikofaktoren eine AmB Therapie kontraindiziert war.

In der Tabelle (Tab.14) sind die verwendeten Antimykotika und Häufigkeit des Einsatzes aufgelistet. Ambisome® und Itraconazol fanden in allen drei Gruppen Anwendung, Caspofungin nur in den Gruppen A und C, Voriconazol nur in der Gruppe A.

Tabelle 14: Liste der second-line Antimykotika und der Häufigkeit der Anwendung in den Therapiezyklen

Second-line Antimykotika	Gruppe A	Gruppe B	Gruppe C
Ambisome®	14	8	14
Itraconazol	17	4	6
Voriconazol	1		
Caspofungin	6		8

3.10 Outcome nach AmB-Therapie

3.10.1 Entfieberung bzw. switch second-line Antimykotika

Die Tab. 15 zeigt die Anzahl der AmB-Zyklen, die zur Entfieberung führten bzw. bei denen auf second-line Antimykotika umgestellt werden musste. Bei der Gruppe B erfolgte in 13 (57%) [12 (52%), 1 Patient unter AmB-Therapie verstorben] der AmB-Zyklen, bei der Gruppe C in 26 (59%) eine Entfieberung. Ein Wechsel zu einer second-line antimykotische Therapie musste bei der Gruppe B in 10 (43%), bei der Gruppe C in 18 (41%) durchgeführt werden.

Tabelle 15: AmB-Zyklen, Resolution Fieber vs. Wechsel second-line antimykotische Therapie(%)

	Gruppe B	Gruppe C
Entfieberung	12 (52%)*	26 (59%)
Second-line Antimykotika	10 (43%)	18 (41%)
	* 1 Patient unter AmB-Therapie verstorben	

In der Tab. 16 ist die Anzahl der Patienten aufgelistet, bei denen ein Switch in second-line notwendig war. Es findet sich eine fast identische Verteilung wie bei den AmB-Zyklen beschrieben.

Auch im exakten Test nach Fisher ist nicht zu beweisen, dass die Gruppen hinsichtlich der Entfieberung bzw. des Wechsels nach second-line antimykotischer Therapie, bezogen auf Patienten, unterschiedlich sind (p-value=1).

Tabelle 16: Patienten, Entfieberung vs. second-line Antimykotika

	Gruppe B	Gruppe C
Entfieberung	11 (55%)	21 (58%)
Second-line Antimykotika	9 (45%)	15 (42%)

3.10.2 Verstorben

In der Tabelle 17 wird die Anzahl der Patienten aufgelistet, die in den Gruppen B oder C während der AmB-Therapie bzw. vier Wochen nach AmB-Therapie verstorben sind. Obwohl vergleichsweise in der Gruppe B mehr Patienten verstorben sind, ergibt sich im Exakten Test nach Fisher keine statistische Grundlage, dass es sich um unterschiedliche Gruppen handelt.

Tabelle 17: Verstorbene Patienten (%)

Verstorben	Gruppe B	Gruppe C
während Therapie	1 (5%)	0 (0%)
innerhalb vier Wochen nach Therapie	4 (20%)	4 (11%)

3.11 Nebenwirkungen AmB-Therapie

3.11.1 Fieber

Fieber bedingt durch die AmB-Therapie wurde nicht beobachtet.

3.11.2 Leberschädigung

Die Abbildungen 30, 31 zeigen die Werte des Bilirubins vor und nach Therapie. Es finden sich keine wesentlichen Unterschiede; zu beachten ist aber die nicht unerhebliche Streuung. Die Zusammenfassung der statistischen Werte findet sich jeweils unter den Abbildungen.

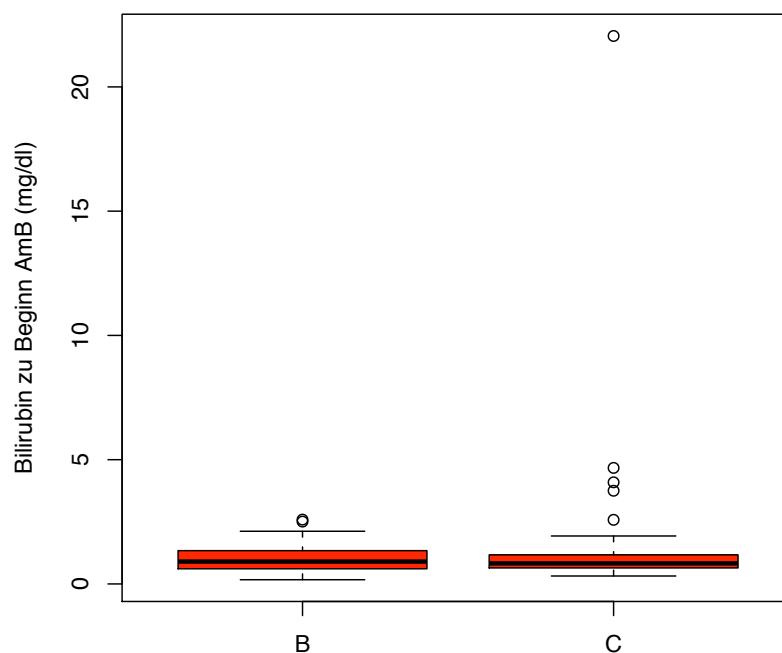


Abbildung 30: Bilirubin vor AmB Therapie

Statistische Auswertung: Bilirubin vor AmB Therapie

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.170	0.610	0.900	1.052	1.340	2.590

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.3200	0.6575	0.8250	1.6000	1.1400	22.0500

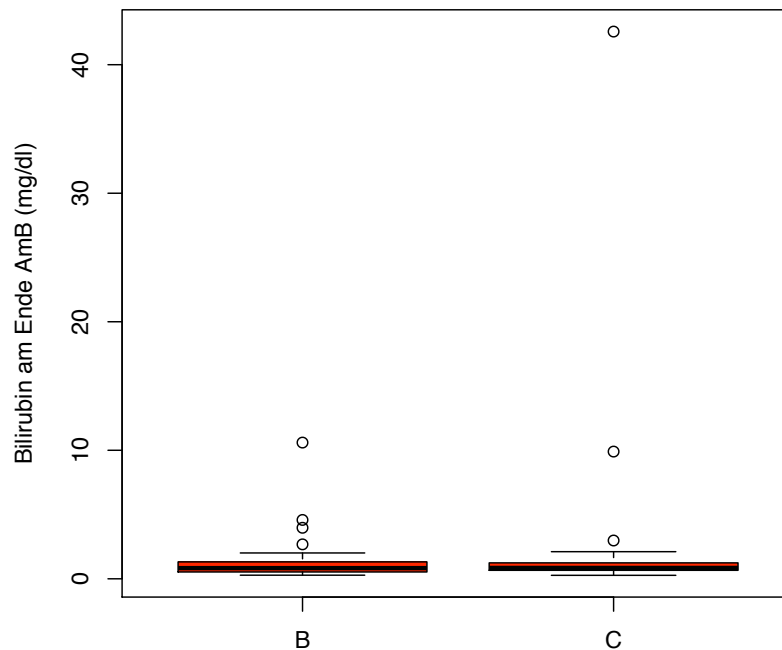


Abbildung 31: Bilirubin nach AmB Therapie

Statistische Auswertung: Bilirubin nach AmB Therapie

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.280	0.530	0.830	1.614	1.315	10.600

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.270	0.665	0.845	2.128	1.240	42.580

In der Tabelle 18 wird die Anzahl der Patienten mit AmB bedingter Bilirubinerhöhung, unterteilt in CTC-Grad und Gruppen B und C, aufgelistet. Hierbei zeigt sich kein wesentlicher Unterschied, in der Gruppe B überwiegt leicht der CTC Grad IV, in der Gruppe C die Patienten ohne Bilirubinerhöhung. In den Fällen mit nachweisbarer Bilirubinerhöhung ließ sich in allen Fällen ein Zusammenhang mit der AmB Therapie herstellen, entsprechend einem CTC Grad II bis IV.

Tabelle 18: Anzahl der Patienten mit Leberschädigung eingeteilt nach CTC (%)

Bilirubinerhöhung	Gruppe B	Gruppe C
keine	10 (50%)	22 (61%)
CTC Grad II	5 (25%)	8 (22%)
CTC Grad III	2 (10%)	4 (11%)
CTC Grad IV	3 (15%)	2 (6%)

3.11.3 Nierenschädigung

In den nächsten Abbildungen findet sich eine grafische Darstellung der Kreatininwerte vor und nach den AmB-Zyklen mit den entsprechenden Zusammenfassungen der statistischen Werte (Abb. 32, 33). Es zeigen sich vor Beginn der Therapie ähnliche, relativ niedrige Werte in beiden Gruppen. Am Ende der Therapie sind die Werte aber deutlich höher, was sich am Median aber auch an den unterschiedlichen Whiskers zeigt.

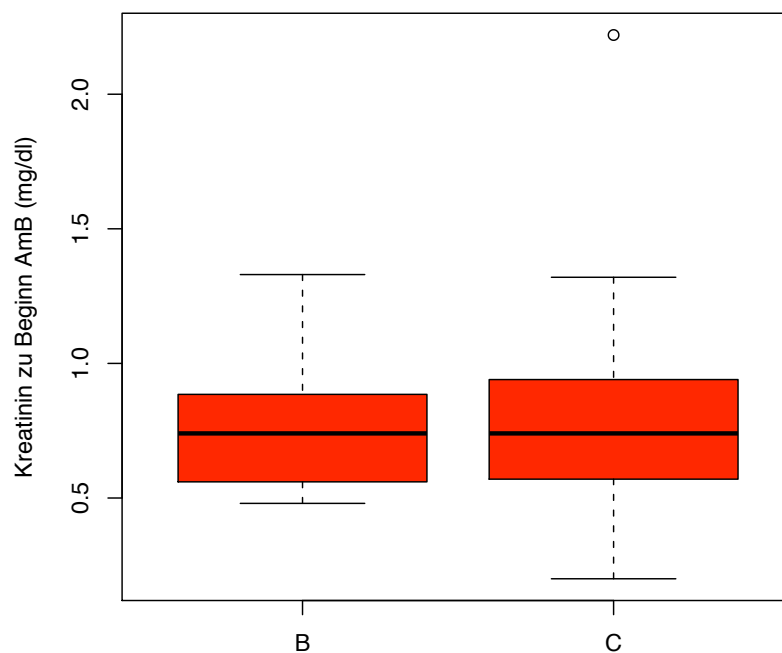


Abbildung 32: Kreatinin vor Beginn der AmB Therapie

Statistische Auswertung: Kreatinin vor AmB Therapie

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.4800	0.5600	0.7400	0.7504	0.8850	1.3300

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.2000	0.5700	0.7400	0.7943	0.9200	2.2200

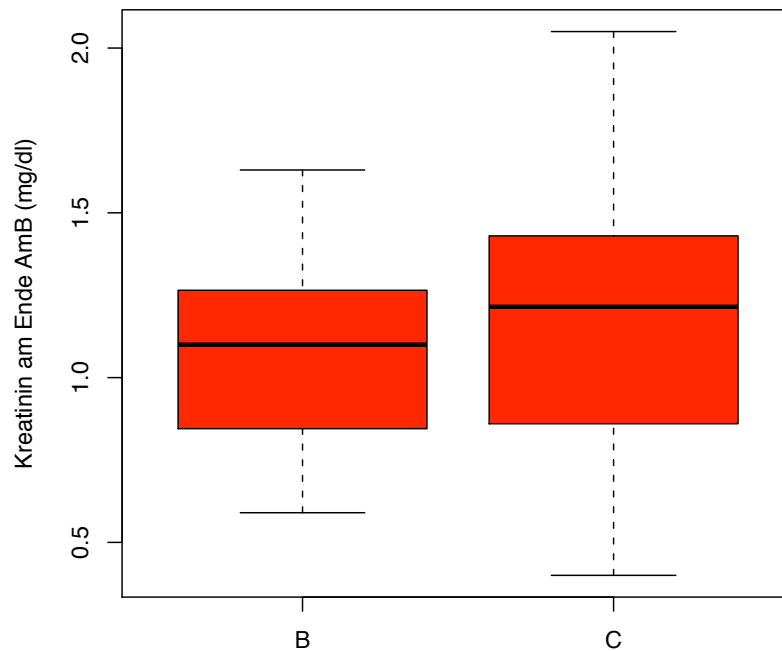


Abbildung 33: Kreatinin nach AmB Therapie

Statistische Auswertung: Kreatinin nach AmB Therapie

- Gruppe B

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.590	0.845	1.100	1.057	1.265	1.630

- Gruppe C

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
0.400	0.865	1.215	1.175	1.430	2.050

In der Tabelle 19 wird die Anzahl der Patienten mit Nierenschädigung, unterteilt in CTC-Grade und in die Gruppen B und C, aufgelistet. Hierbei zeigt sich kein wesentlicher Unterschied der Gruppen. In der Gruppe B überwiegt leicht der CTC Grad I, in der Gruppe C der CTC Grad II. Keine Schädigung des Nierenparenchyms findet sich ebenfalls in ähnlichen Anteilen in den Gruppen B (35%) und C (28%). In den Fällen mit nachweisbarer Nierenschädigung ließ sich in allen Fällen ein Zusammenhang mit der AmB Therapie herstellen, entsprechend den beschriebenen CTC-Graden II und III.

Tabelle 19: Anzahl der Patienten mit Nierenschädigung eingeteilt nach CTC (%)

Nierenschädigung	Gruppe B	Gruppe C
keine	7 (35%)	10 (28%)
CTC Grad I	12 (60%)	18 (50%)
CTC Grad II	0 (0%)	8 (22%)
CTC Grad III	1 (5%)	0 (0%)

3.11.4 Schüttelfrost

Bei einem Patienten der Gruppe B und bei zwei der Gruppe C konnte bedingt durch die AmB-Therapie Schüttelfrost nachgewiesen werden. Der CTC-Grad betrug II.

3.11.5 RR-Abfall

Ein Blutdruckabfall bedingt durch die AmB-Therapie war nicht zu verzeichnen.

3.11.6 Weitere Nebenwirkungen

In der Gruppe C wurden jeweils bei einem Patienten Übelkeit, ein Exanthem und in einem Fall Atemnot beschrieben. Bei in allen drei Fällen nachgewiesenem CTC-Grad von II, handelt es sich um Nebenwirkungen der AmB Therapie.

4 Diskussion

4.1 Studienpatienten

Von den analysierten 105 Patienten wurden 56 mit Amphotericin behandelt. Auffallend ist, dass das Durchschnittsalter bei diesen 56 Patienten 52,5 Jahre beträgt, während bei den 54 Patienten, die keine antimykotische Therapie benötigten, das Durchschnittsalter mit 45 Jahren deutlich niedriger ist. Nach dem Wilcoxtest ist diese Differenz allerdings nicht signifikant. Die eingeschlossenen Patienten haben alle eine hämatologische Grunderkrankung. Führend war hier die akute myeloische Leukämie (AML) mit 56 % der Patienten, gefolgt von der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) mit 10,4 % und dem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) mit 9,5 %. Bei alleiniger Betrachtung der Patienten, die mit Amphotericin B behandelt wurden, ergibt sich eine noch deutlichere Selektion in Richtung AML. Von den 56 mit Amphotericin behandelten Patienten, bestand bei 49 Patienten bzw. 87,5 % eine AML.

Tabelle 20: Vergleich Diagnosen unterschiedliche Studien

	Altmannsberger, Krause et al. [1] 2000-2002	Peleg, Woods et al. [62] 2001-2003	Eriksson et al. [23] ?-2000	Oto et al. [60] 2002-2003	Subira et al. [76] 2000-2002
Patientenzahl (n)	56	81	80	113	56
4(6)h/24h	20/36	42/39	40/40	113/-	56/-
AML ¹	48 (86%)	53 (65%)	54 (68%)	65 (58%)	40 (71%)
ALL	1 (2%)	4 (5%)	9 (11%)	24 (21%)	-
NHL	2 (3%)	7 (9%)	9 (11%)	8 (7%)	16 ² (29%) ²
Andere	5 (9%)	17 (21%)	8 (10%)	16 (14%)	-

¹Patienten mit AmB-Therapie

²Unter 'Lymphoproliferative Disease' zusammengefasst

4.2 Nephrotoxizität

Peleg und Woods [62] haben 2004 die Gabe von Amphotericin B Desoxycholate über 4 Stunden mit der kontinuierlichen Gabe über 24 Stunden verglichen. Dabei konnten sie eine signifikant geringere Nephrotoxizität bei der kontinuierlichen Verabreichung feststellen [62].

Bei unserer Patientengruppe wurde bei 56 Patienten eine Therapie mit Amphotericin B eingeleitet. Bei 20 Patienten erfolgte eine Verabreichung über 6 Stunden, bei 36 Patienten über 24 Stunden. Als Begleitmedikation erhielten die Patienten der Gruppe B bei uns je 500 ml NaCl 0,9 % vor und nach der AmB-Gabe. Desweiteren verabreichten wir den Patienten der Gruppe B 500 mg Paracetamol und 4 mg Dimetinden sowie Pentoxifyllin 600 mg vor und 1200 mg nach AmB-Gabe. Die Kreatininwerte bestimmten wir vor der ersten Amphotericin-Gabe und nach der letzten. Im Gegensatz dazu haben Peleg und Woods den Kreatinin-Peak unter Amphotericin-Therapie ausgewertet. Die Kreatininwerte der 6h- und 24h-Gruppe lagen vor Therapiebeginn im Mittel im Normbereich. Nach Therapieende ist der mittlere Kreatininwert in der 6h-Gruppe um 0,31 mg/dl und in der 24h-Gruppe um 0,38 mg/dl angestiegen. Dies entspricht einer Kreatinin-Ratio gegenüber den

Ausgangswerten von 1,41 bei 6h und 1,48 bei 24h. Die Kreatinin-Ratio beschreibt den Quotienten des nach der Therapie gemessenen Kreatinin-Werts zu dem initialen Wert. Vergleicht man dazu die Werte von Peleg und Woods (Kreatinin-Ratio: 24h: 1,5; 4h: 1,85), so stellt man fest, dass wir zwar keinen Benefit durch die kontinuierliche Gabe von Amphotericin B gegenüber der 6h-Gabe feststellen konnten, die Kreatininwerte bei uns aber insgesamt niedriger waren, als bei Peleg und Woods [62]. Eriksson et al. [23] haben ebenfalls die Kreatininwerte nach Therapieende erfasst. Dort ergibt sich eine Kreatinin-Ratio von 1,55 bei der 4h-Gruppe und von 1,17 bei der 24h-Gruppe. Subira et al. [76] wiederum maßen eine Kreatinin-Ratio in der Amphotericin B 6h-Gruppe von 1,41. Oto et al. [60] haben bei 113 hämatologischen Patienten Amphotericin B ausschließlich als Rapid-Infusion verabreicht und insgesamt nur eine Kreatinin-Ratio von 1,17 feststellen können. Bei dieser Studie fällt auf, dass die Patienten als Begleitmedikation täglich 2500-3000 ml NaCl 0,9% erhalten haben. Bei den anderen Studien haben die Patienten lediglich 500-1000ml pro Tag erhalten. Wie auch in anderen Studien vorbeschrieben und sich auch in unserer Studie zeigte, hat die 'Wässerung' eine nephroprotektive Komponente [7, 37, 55]. Wie oben beschrieben hat die Nephrotoxizität von AmB verschiedenen Ursachen, neben der direkten Nierenzellschädigung kommt es durch AmB zu Vasokonstriktion der Gefäße der renalen Mikrozirkulation [7, 9]. Durch die Gabe von Pentoxifyllin vor und nach AmB lässt sich wie auch von Bianco et al. [9] beschrieben, die Nierenperfusion verbessern und dadurch den Kreatininanstieg vermindern.

Tabelle 21: Vergleich Studien AmB Therapie

	Altmannsberger, Krause et al. [1] 2000-2002	Peleg, Woods et al. [62] 2001-2003	Eriksson et al. [23] ?-2000	Oto et al. [60] 2002-2003	Subira et al. [76] 2000-2002
Patientenzahl (n)	56	81	80	113	56
4(6)h/ 24h	20/ 36	42/ 39	40/ 40	113/-	56/-
Alter	45/ 40	53/ 49	46/ 47	35/-	46/ -
Therapiedauer (d) ¹					
Amphotericin B	10,6/ 11	8,9/ 10	12/ 16		7,5/ -
Gesamtdosis (mg)	623,1/ 696,2	-	-	822,1/ -	0,6mg/kg/d
Kreatinin-Ratio					
Rapid-Infusion	1,41/ 1,48	1,85/ 1,5	1,55/ 1,17	1,17/ -	1,41/ -

¹Mittelwert

4.3 Andere Nebenwirkungen

Oft werden dem konventionellen Amphotericin B Nebenwirkungen wie Blutdruckabfall, schwere Fieberschübe, allergische Reaktionen, Schüttelfrost zugeschrieben [71]. Bei den 56 Patienten und damit 73 Amphotericin-Therapiezyklen, die wir ausgewertet haben sind sehr wenig dieser nicht nephrotoxischen Nebenwirkungen aufgetreten. Bei sechs Patienten wurden solche Symptome beobachtet. Im Einzelnen sind das: ein Patient mit Schüttelfrost in der 6h-Gruppe. Zwei Patienten mit Schüttelfrost in der 24h-Gruppe, sowie in derselben Gruppe ein Patient mit Atemnot, einer mit einem neu aufgetretenen Exanthem und ein Patient bei dem Übelkeit aufgetreten ist. Auch akute Fieberschübe nach Amphotericin-Gabe wurden bei uns nicht beobachtet. Wo bei viele Nebenwirkungen eventuell durch die Co-Medikation mit Paracetamol und

Dimetinden verhindert wurden. Das würde auch erklären, dass die meisten nicht-nephrotoxischen Nebenwirkungen in der 24h-Gruppe aufgetreten sind, da hier auf diese Co-Medikation verzichtet wurde. Andererseits haben Goodwin DS et al. keinen Vorteil durch eine Co-Medikation mit Paracetamol und Antihistaminika feststellen können [31].

Bei Eriksson et al. [23] wurde in beiden Gruppen auf eine Prämedikation verzichtet. Hier kann man eine deutliche Zunahme der Nebenwirkungen bei der Rapid-Infusions-Gruppe sehen.

Bei Subira et al. [76] (nur Rapid-Infusion) sind allerdings trotz Co-Medikation mit Paracetamol und einem Antihistaminikum sehr viele Fälle von Fieber und Schüttelfrost aufgetreten, aber keine einzige eindeutige allergische Reaktion. Bei Oto et al. [60] (nur Rapid-Infusion) zeigt sich das gegenteilige Bild. Es sind keine leichten Nebenwirkungen wie Fieber oder Schüttelfrost aufgetreten. Dafür zeigten sich drei schwere allergische Reaktionen mit Blutdruckabfall und Bronchospasmen mit Sättigungsabfällen.

Zusammenfassend muss man feststellen, dass sich bei den nicht-nephrotoxischen Nebenwirkungen kein einheitliches Bild zeigt.

Tabelle 22: Reaktionen nach initialer Amphotericin-Gabe

	Altmannsberger, Krause et al. [1] 2000-2002	Peleg, Woods et al. [62] 2001-2003	Eriksson et al. [23] ?-2000	Oto et al. [60] 2002-2003	Subira et al. [76] 2000-2002
Patientenzahl (n)	56	81	80	113	56
4(6)h/24h	20/36	42/39	40/40	113/-	56/-
Alter	45/40	53/49	46/47	35/-	46/ -
Co-Medikation vor AmB-Gabe	Paracetamol Pentoxifyllin Dimetinden	∅	∅	Paracetamol Pheniramin H1-Antagonist	Paracetamol Diphenhydramine H1-Antagonist
Allerg. Reaktion	- /1	k.A.	∅	3	∅
Schüttelfrost	1/3	k.A.	21/5	∅	33/-
Fieber (>38,5°C)	∅	k.A.	21/10	s.o.	18/ -
Erbrechen	- /1	k.A.	14/4	∅	7/ -

4.4 Die klinische Bedeutung der Pilzinfektionen

Durch eine zunehmende Zahl von Patienten mit immunsupprimierender Therapie, aggressiven Chemotherapiezyklen oder AIDS ist es in den letzten Jahrzehnten zu einem starken Anstieg von opportunistischen Infektionen, wie zum Beispiel invasiven Pilzinfektionen gekommen. Führend bei den invasiven Mykosen sind die Candidainfektion und die Aspergillose. Die durch Candidaspecies verursachten Mykosen betragen ca. 50-70%, Aspergillenspecies verursachten ca. 30-40%. Die bedeutendste invasive pulmonale Mykose ist die Aspergillose [10, 12, 79]. In dieser Form hat sie sich in den Industrieländern durch die oben genannten Ursachen zu der bedeutendsten schweren Mykose entwickelt [71]. Invasive pulmonale Aspergillosen führen bei hämatologischen Patienten unbehandelt in über 90 % zum Tod [86]. Aspergillen-Sporen befinden sich in der normalen Umgebungsluft und können durch ihren geringen Durchmesser von ca. 2-3µ einfach durch Inspiration bis in die Lungenalveolen gelangen. Beim immunkompetenten Menschen werden die in die Lunge eingedrunge-

nen Sporen durch Immunmechanismen eliminiert und führen zu keiner systemischen Infektion [44].

Aber Patienten, die sich in einer krankheitsbedingten bzw. iatrogenen Neutropenie befinden, sind durch diese Sporen gefährdet. Die Aspergillen-Sporen können zu pulmonalen und extrapulmonalen Aspergillosen führen. Durch das ubiquitäre Vorkommen der Sporen ist die Diagnostik einer Pilzinfektion mit Aspergillen erschwert. Ein klinischer Beweis einer pulmonalen Aspergillose ist nicht möglich, sondern kann nur durch einen Kulturnachweis bzw. einen histologischen Nachweis erbracht werden [71]. Die manifeste Infektion geht für den Patienten aber mit einer sehr hohen Letalität einher. Daher wird im klinischen Alltag schon bei dem Verdacht auf eine invasive Mykose eine empirische antimykotische Therapie begonnen. Verdächtig ist initial ein persistierendes Fieber bei breiter antibiotischer Abdeckung des Patienten. Schon alleine ein persistierendes Fieber führt meist zu einer empirisch begonnenen antimykotischen Therapie. Dies ist sicherlich ein Grund für die nur wenigen mikrobiologisch oder histologisch gesicherten Pilzinfektionen bei den mit AmB behandelten Patienten. Des Weiteren macht es deutlich, dass es von großer Bedeutung ist ein gut verträgliches Antimykotikum zur Verfügung zu haben, damit Patienten ohne manifeste Mykose nicht durch die Nebenwirkungen des Antimykotikum bedeutende Nachteile erleiden.

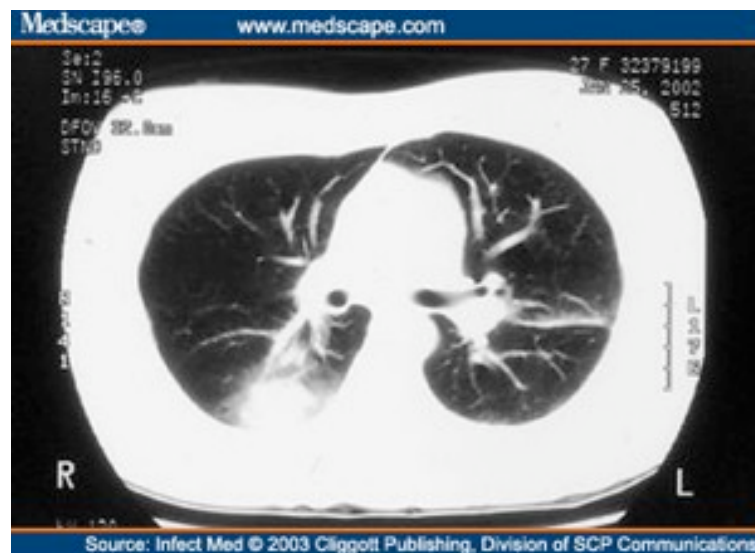


Abbildung 34: CT bei Mykose

4.5 Die verschiedenen Antimykotika

Im Zeitraum der erfassten Daten 2000-2002 war Amphotericin der Standard in der antimykotischen Therapie. Lediglich das wesentlich teurere liposomale Amphotericin stand als Alternative zur Verfügung. Aufgrund der wesentlich höheren Therapiekosten wurde es aber nur als second-line Antimykotikum bei AmB-Unverträglichkeit eingesetzt. Seit einigen Jahren gibt es neben Amphotericin B, neuere Antimykotika, wie liposomales Amphotericin, Caspofungin oder Itraconazol. Aber aufgrund des breiten Wirkspektrums, ökonomischer Aspekte und der durch die erwähnte Begleitmedikation besseren Verträglichkeit ist konventionelles Amphotericin B weiterhin in den Leitlinien der DGHO (2004) als initiales empirisches Antimykotikum empfohlen [53]. Erst das seit 2002 zugelassene Voriconazol scheint dem Amphotericin therapeutisch gleichwertig oder überlegen. Unter Voriconazol treten weniger Nebenwirkungen auf. Es ist keine Nephrotoxizität beschrieben und die Kosten verhalten sich ähnlich zu denen des konventionellen Amphotericin B [38, 82]. Als Gold-Standard bei un-

klarem anhaltenden Fieber bei neutropenischen Patienten gilt aber immer noch, basierend auf einer Studie von Pizzo et al. aus dem Jahr 1980, konventionelles Amphotericin B [26, 57, 65].

Aus heutiger Sicht ist die Untersuchung sicherlich von einem anderen Blickpunkt aus zu sehen, da schon bei dem Verdacht auf eine AmB-bedingte Komplikation, auf das in Wirkung und Kosten gleichwertige Voriconazol gewechselt werden kann oder bei prädisponierten Patienten die Therapie direkt mit Voriconazol begonnen werden kann. Allerdings ist auch bei dem weiterhin als Standard verwendeten AmB die schonendste Form der Verabreichung zu wählen, so dass die Ergebnisse weiterhin von Relevanz sind.

5 Zusammenfassung

Amphotericin B Desoxycholate (AmB) war im Zeitraum der Datenerfassung in den Jahren 2000-2002 der Goldstandard der systemischen antimykotischen Therapie. Allerdings musste eine Reihe teils schwerer Nebenwirkungen unter der Therapie in Kauf genommen werden. An erster Stelle ist hier die Nephrotoxizität zu nennen, die am häufigsten zu einem Wechsel der Therapie geführt hat. Als Reserveantimykotikum stand eine liposomale Amphotericin-Lösung (Ambisome®) zur Verfügung. Diese erhöhte aber die Therapiekosten um ein vielfaches. Daher wurde versucht durch ein modifiziertes Verabreichungsregime die Verträglichkeit von AmB zu verbessern. Die Infusionszeit wurde von 6 auf 24h verlängert. Die im 6h-Regime übliche prophylaktische Co-Medikation mit Paracetamol, Dimetinden und Pentoxifyllin wurde bei der 24h-Gabe nur bei Bedarf verabreicht.

Anhand der Krankenakten haben wir bei 56 Patienten retrospektiv untersucht, ob diese Therapieregime-Modifizierung zu einer Senkung der Nebenwirkungen geführt hat. Die einbezogenen Patienten wurden im Rahmen der Chemotherapie einer malignen Grunderkrankung im Zeitraum Juli 2000 bis Juni 2002 einer antimykotischen Therapie unterzogen. 20 Patienten nach dem bisherigen Schema einer AmB-Gabe über 6 Stunden und 36 Patienten nach dem modifizierten Schema über 24 Stunden.

Dabei zeigten sich folgende **Ergebnisse**:

In beiden Gruppen konnte hinsichtlich Altersverteilung, Laborparameter, Tagesdosis bzw. Gesamtdosis von AmB und Umstieg auf second-line Antimykotika kein Unterschied festgestellt werden, so dass die beiden Therapieregime verglichen werden konnten.

Bezüglich der Nephrotoxizität zeigt sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Der mittlere Kreatininwertanstieg unterscheidet sich mit 0,31 mg/dl (Kreatinin-Ratio 1,41) bei der 6h-Gruppe nicht signifikant von 0,38 mg/dl (Kreatinin-Ratio 1,48) bei der 24h-Gruppe.

In beiden Gruppen sind keine akuten, schweren Nebenwirkungen aufgetreten. Lediglich in der 24h-Gruppe kam es in drei Fällen zu Schüttelfrost. Dies lässt sich durch den Verzicht auf die Paracetamolprophylaxe in dieser Gruppe erklären.

Schlussfolgerung: Durch die Umstellung des Infusionsregimes von 6 auf 24 Stunden bei der AmB-Gabe, lässt sich keine signifikante Reduzierung der Nephrotoxizität und anderer Nebenwirkungen erreichen.

6 Literatur

- [1] ALTMANNBERGER, P. ; HOLLER, E. ; ANDRESEN, R. ; KRAUSE, S.W.: Amphotericin B deoxycholate: no significant advantage of a 24 h over a 6 h infusion schedule. In: *J. Antimicrob. Chemother.* 60 (2007), Jul, S. 180–182
- [2] ANDREOLI, T. E.: On the anatomy of amphotericin B-cholesterol pores in lipid bilayer membranes. In: *Kidney Int* 4 (1973), Nov, Nr. 5, S. 337–345
- [3] BAER, Maria R. ; GEORGE, Stephen L. ; DODGE, Richard K. ; O'LOUGHLIN, Kieran L. ; MINDERMAN, Hans ; CALIGIURI, Michael A. ; ANASTASI, John ; POWELL, Bayard L. ; KOLITZ, Jonathan E. ; SCHIFFER, Charles A. ; BLOOMFIELD, Clara D. ; LARSON, Richard A.: Phase 3 study of the multidrug resistance modulator PSC-833 in previously untreated patients 60 years of age and older with acute myeloid leukemia: Cancer and Leukemia Group B Study 9720. In: *Blood* 100 (2002), Aug, Nr. 4, S. 1224–1232
- [4] BEGEMANN H, Begemann M.: *Praktische Hämatologie*. Thieme Verlag, 1998
- [5] BENNET, JE ; LIMBIRD, JG Hardman & L. (Hrsg.): *Goodman & Gilman's: The pharmacological Basis of Therapeutics*. Bd. 10. Edition. McGraw-Hill, New York, 1995. – 1175–1190 S.
- [6] BENTUR, Yedidia ; COHEN, Omri: Dipyrrone overdose. In: *J Toxicol Clin Toxicol* 42 (2004), Nr. 3, S. 261–265
- [7] BERDICHEVSKI, Roberto H. ; LUIS, Luciano B. ; CRESTANA, Leticia ; MANFRO, Roberto C.: Amphotericin B-related nephrotoxicity in low-risk patients. In: *Braz J Infect Dis* 10 (2006), Apr, Nr. 2, S. 94–99
- [8] BERTZ, Hartmut ; POTTHOFF, Karin ; FINKE, Jürgen: Allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors in older patients with myeloid leukemia. In: *J Clin Oncol* 21 (2003), Apr, Nr. 8, 1480–1484. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2003.09.110>. – DOI 10.1200/JCO.2003.09.110
- [9] BIANCO, J. A. ; ALMGREN, J. ; KERN, D. L. ; BALLARD, B. ; ROARK, K. ; ANDREWS, F. ; NEMUNAITIS, J. ; SHIELDS, T. ; SINGER, J. W.: Evidence that oral pentoxifylline reverses acute renal dysfunction in bone marrow transplant recipients receiving amphotericin B and cyclosporine. Results of a pilot study. In: *Transplantation* 51 (1991), Apr, Nr. 4, S. 925–927
- [10] BODEY, G ; BUELTSMANN, B ; DUGUID, W ; GIBBS, D ; HANAK, H ; HOTCHI, M ; MALL, G ; MARTINO, P ; MEUNIER, F ; MILLIKEN, S: Fungal infections in cancer patients: an international autopsy survey. In: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 11 (1992), Nr. 2, S. 99–109. – ISSN 0934–9723 (Print)
- [11] BRISTOL-MYERS: *Fachinformation Amphotericin B Bristol-Myers Squibb GmbH & Co; Stand Februar 2007*. 2007
- [12] BROWN, A E.: Overview of fungal infections in cancer patients. In: *Semin Oncol* 17 (1990), Nr. 3 Suppl 6, S. 2–5. – ISSN 0093–7754 (Print)
- [13] BURIK, J. A. ; COLVEN, R. ; SPACH, D. H.: Itraconazole therapy for primary cutaneous aspergillosis in patients with AIDS. In: *Clin Infect Dis* 27 (1998), Sep, Nr. 3, S. 643–644

- [14] BURNETT, A K. ; PENDRY, K ; RAWLINSON, P M. ; BLESING, N ; GREEN, R ; HANN, I M. ; McDONALD, G A. ; ROBERTSON, A G. ; GIBSON, B E.: Autograft to eliminate minimal residual disease in AML in first remission—update on the Glasgow experience. In: *Bone Marrow Transplant* 6 Suppl 1 (1990 Jul), S. 59–60. – ISSN 0268–3369 (Print)
- [15] CHAZALET, V. ; DEBEAUPUIS, J. P. ; SARFATI, J. ; LORTHOLARY, J. ; RIBAUD, P. ; SHAH, P. ; CORNET, M. ; THIEN, H. V. ; GLUCKMAN, E. ; BRÜCKER, G. ; LATGÉ, J. P.: Molecular typing of environmental and patient isolates of *Aspergillus fumigatus* from various hospital settings. In: *J Clin Microbiol* 36 (1998), Jun, Nr. 6, S. 1494–1500
- [16] CHESON, Bruce D. ; BENNETT, John M. ; KOPECKY, Kenneth J. ; BÜCHNER, Thomas ; WILLMAN, Cheryl L. ; ESTEY, Elihu H. ; SCHIFFER, Charles A. ; DOEHNER, Hartmut ; TALLMAN, Martin S. ; LISTER, T. A. ; LO-COCO, Francesco ; WILLEMZE, Roel ; BIONDI, Andrea ; HIDDEMANN, Wolfgang ; LARSON, Richard A. ; LÖWENBERG, Bob ; SANZ, Miguel A. ; HEAD, David R. ; OHNO, Ryuzo ; BLOOMFIELD, Clara D. ; LOCOCO, Francesco ; RESPONSE CRITERIA/TREATMENT OUTCOMES, International Working G. o. ; ACUTE MYELOID LEUKEMIA, Reporting S. i.: Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. In: *J Clin Oncol* 21 (2003), Dec, Nr. 24, S. 4642–4649
- [17] CRAWFORD, Jeffrey: Improving the management of chemotherapy-induced neutropenia. In: *J Support Oncol* 2 (2004), Nr. 2 Suppl 2, S. 36–39
- [18] CRAWFORD, Jeffrey ; DALE, David C. ; KUDERER, Nicole M. ; CULAKOVA, Eva ; PONIEWIERSKI, Marek S. ; WOLFF, Debra ; LYMAN, Gary H.: Risk and timing of neutropenic events in adult cancer patients receiving chemotherapy: the results of a prospective nationwide study of oncology practice. In: *J Natl Compr Canc Netw* 6 (2008), Feb, Nr. 2, S. 109–118
- [19] DUTCHER, J. D.: The discovery and development of amphotericin B. In: *Dis Chest* 54 (1968), Oct, S. Suppl 1:296–Suppl 1:298
- [20] EHNINGER G, E Holler: DGHO-Leitlinien Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation. (2005)
- [21] EILAM, Y. ; GROSSOWICZ, N.: Nystatin effects on cellular calcium in *Saccharomyces cerevisiae*. In: *Biochim Biophys Acta* 692 (1982), Nov, Nr. 2, S. 238–243
- [22] ELLIS, David: Amphotericin B: spectrum and resistance. In: *J Antimicrob Chemother* 49 Suppl 1 (2002), Feb, S. 7–10
- [23] ERIKSSON, U. ; SEIFERT, B. ; SCHAFFNER, A.: Comparison of effects of amphotericin B deoxycholate infused over 4 or 24 hours: randomised controlled trial. In: *BMJ* 322 (2001), Mar, Nr. 7286, S. 579–582
- [24] FISCHER, T. ; HEUSSEL, G. ; HUBER, C.: Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. In: *N Engl J Med* 341 (1999), Oct, Nr. 15, S. 1152; author reply 1154–1152; author reply 1155
- [25] FLÜCKIGER, Ursula: Is 24 hours infusion of amphotericin B deoxycholate as good as liposomal amphotericin B? In: *Swiss Med Wkly* 132 (2002), Aug, Nr. 31–32, 431–432. <http://dx.doi.org/2002/31/smw-10067>. – DOI 2002/31/smw-10067

- [26] FLÜCKIGER, Ursula ; MARCHETTI, Oscar ; BILLE, Jacques ; EGGIMANN, Philippe ; ZIMMERLI, Stefan ; IMHOF, Alexander ; GARBINO, Jorge ; RUEF, Christian ; PITTET, Didier ; TÄUBER, Martin ; GLAUSER, Michel ; CALANDRA, Thierry ; SWITZERLAND (FUNGINOS), Fungal Infection N.: Treatment options of invasive fungal infections in adults. In: *Swiss Med Wkly* 136 (2006), Jul, Nr. 29-30, S. 447–463
- [27] GALLIS, H. A. ; DREW, R. H. ; PICKARD, W. W.: Amphotericin B: 30 years of clinical experience. In: *Rev Infect Dis* 12 (1990), Nr. 2, S. 308–329
- [28] GÖKBUGET N, Schlenk R. Ganser A A. Ganser A: DGHO Leitlinien Akute Leukämien. In: *DGHO Leitlinien Akute Leukämien* 0 (2005), S. 0
- [29] GOLDSTONE, A. H. ; BURNETT, A. K. ; WHEATLEY, K. ; SMITH, A. G. ; HUTCHINSON, R. M. ; CLARK, R. E. ; PARTY, Medical Research Council Adult Leukemia W.: Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. In: *Blood* 98 (2001), Sep, Nr. 5, S. 1302–1311
- [30] GOODLEY, J. M. ; CLAYTON, Y. M. ; HAY, R. J.: Environmental sampling for aspergilli during building construction on a hospital site. In: *J Hosp Infect* 26 (1994), Jan, Nr. 1, S. 27–35
- [31] GOODWIN, S. D. ; CLEARY, J. D. ; WALAWANDER, C. A. ; TAYLOR, J. W. ; GRASELA, T. H.: Pretreatment regimens for adverse events related to infusion of amphotericin B. In: *Clin Infect Dis* 20 (1995), Apr, Nr. 4, S. 755–761
- [32] GRIESE, M: Liposomale Amphotericin-B-Präparationen. In: *Monatsschr. Kinderheilkunde* 145 (1997), S. 269–276
- [33] GROLL, A. H. ; SHAH, P. M. ; MENTZEL, C. ; SCHNEIDER, M. ; JUST-NUEBLING, G. ; HUEBNER, K.: Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. In: *J Infect* 33 (1996), Jul, Nr. 1, S. 23–32
- [34] HAINES, J: Aspergillus in compost straw man or fatal flow. In: *Biocycle* 36 (1995), S. 32–35
- [35] HAWKSWORTH DL, Kirk P. ; GUY RICHARD BISBY, G. C. A. (Hrsg.): *Ainsworth and Bisby's Dictionary of the fungi*. CAB International, 1995
- [36] HEDENMALM, Karin ; SPIGSET, Olav: Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). In: *Eur J Clin Pharmacol* 58 (2002), Jul, Nr. 4, 265–274. <http://dx.doi.org/10.1007/s00228-002-0465-2>. – DOI 10.1007/s00228-002-0465-2
- [37] HEIDEMANN, H. T. ; GERKENS, J. F. ; SPICKARD, W. A. ; JACKSON, E. K. ; BRANCH, R. A.: Amphotericin B nephrotoxicity in humans decreased by salt repletion. In: *Am J Med* 75 (1983), Sep, Nr. 3, S. 476–481
- [38] HERBRECHT, Raoul ; DENNING, David W. ; PATTERSON, Thomas F. ; BENNETT, John E. ; GREENE, Reginald E. ; OESTMANN, Jörg-W. ; KERN, Winfried V. ; MARR, Kieren A. ; RIBAUD, Patricia ; LORTHOLARY, Olivier ; SYLVESTER, Richard ; RUBIN, Robert H. ; WINGARD, John R. ; STARK, Paul ; DURAND, Christine ; CAILLOT, Denis ; THIEL, Eckhard ; CHANDRASEKAR, Pranatharthi H. ; HODGES, Michael R. ; SCHLAMM, Haran T. ; TROKE, Peter F. ; PAUW, Ben de ; RESEARCH, Invasive Fungal Infections G. f. ; CANCER, Treatment of ; GLOBAL ASPERGILLUS STUDY GROUP the: Voriconazole versus

- amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. In: *N Engl J Med* 347 (2002), Aug, Nr. 6, S. 408–415
- [39] HOF, H: Antimykotische Therapie von invasiven Mykosen. In: *DZKF* 1/2-2006 (2006), S. 58–65
- [40] HOF, Herbert: [Candida, aspergillus and company. Pathogenic fungi]. In: *Pharm Unserer Zeit* 32 (2003), Nr. 2, 96–103. <http://dx.doi.org/10.1002/pauz.200390053>. – DOI 10.1002/pauz.200390053
- [41] HOSPENTHAL, D. R. ; KWON-CHUNG, K. J. ; BENNETT, J. E.: Concentrations of airborne Aspergillus compared to the incidence of invasive aspergillosis: lack of correlation. In: *Med Mycol* 36 (1998), Jun, Nr. 3, S. 165–168
- [42] HÜBNER, G. ; LINK, H. ; SCHÖNROCK-NABULSI, P. ; WANDT, H. ; GRAMATZKI, M. ; LÖFFLER, B. ; FACKLER-SCHWALBE, I. ; QUEISSER, W. ; BRACK, N. ; GEER, T. ; RAAB, M. ; OHL, S. ; SCHNEIDER, B. ; SCHNEIDER, C. ; FREUND, M. ; POLIWODA, H. ; EHNINGER, G.: [Intensive post-remission therapy in acute myeloid leukemia. Results of a prospective comparative study by the South Germany Hemoblastosis Group]. In: *Med Klin (Munich)* 91 Suppl 3 (1996), Apr, S. 26–32
- [43] KONTOYIANNIS, D. P. ; BODEY, G. P.: Invasive aspergillosis in 2002: an update. In: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 21 (2002), Mar, Nr. 3, 161–172. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-002-0699-z>. – DOI 10.1007/s10096-002-0699-z
- [44] LATGÉ, J. P.: Aspergillus fumigatus and aspergillosis. In: *Clin Microbiol Rev* 12 (1999), Apr, Nr. 2, S. 310–350
- [45] LEIPZIGER, J. ; FISCHER, K. G. ; GREGER, R.: Voltage-dependent Ca²⁺ influx in the epithelial cell line HT29: simultaneous use of intracellular Ca²⁺ measurements and nystatin perforated patch-clamp technique. In: *Pflugers Arch* 426 (1994), Mar, Nr. 5, S. 427–432
- [46] LEMKE, A. ; KIDERLEN, A. F. ; KAYSER, O.: Amphotericin B. In: *Appl Microbiol Biotechnol* 68 (2005), Aug, Nr. 2, 151–162. <http://dx.doi.org/10.1007/s00253-005-1955-9>. – DOI 10.1007/s00253-005-1955-9
- [47] LIGGES, Uwe: *Programmieren mit R*. 3rd. Heidelberg : Springer-Verlag, 2009 <http://www.statistik.tu-dortmund.de/~ligges/PmitR/>. – ISBN 978-3-540-79997-9, in German
- [48] LINK, H. ; BÖHME, A. ; CORNELY, O. A. ; HÖFFKEN, K. ; KELLNER, O. ; KERN, W. V. ; MAHLBERG, R. ; MASCHMEYER, G. ; NOWROUSIAN, M. R. ; OSTERMANN, H. ; RUHNKE, M. ; SEZER, O. ; SCHIEL, X. ; WILHELM, M. ; AUNER, H. W. ; HEMATOLOGY, Diseases Working Party (. o. ; (DGHO), Oncology ; UNEXPLAINED FEVER, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (A. S. O) of the Deutsche Krebsgesellschaft (D. K. G-German Cancer S. o.: Antimicrobial therapy of unexplained fever in neutropenic patients—guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO), Study Group Interventional Therapy of Unexplained Fever, Arbeitsgemeinschaft Supportivmassnahmen in der Onkologie (ASO) of the Deutsche Krebsgesellschaft (DKG-German Cancer Society). In: *Ann Hematol* 82 Suppl 2 (2003), Oct, S. S105–S117

- [49] LINK, H. ; KOLB, H. J. ; EBELL, W. ; HOSSFELD, D. K. ; ZANDER, A. ; NIETHAMMER, D. ; WANDT, H. ; GROSSE-WILDE, H. ; SCHAEFER, U. W.: [Transplantation of hematopoietic stem cells. II: Indications for transplantation of hematopoietic stem cells after myeloablative therapy]. In: *Med Klin (Munich)* 92 (1997), Sep, Nr. 9, S. 534–545
- [50] LIU, Y. T.: Biosynthetic studies of amphotericins, candicidin and nystatin by means of mutation. In: *Proc Natl Sci Counc Repub China B* 8 (1984), Apr, Nr. 2, S. 182–186
- [51] MANDELL GL, Petri W. ; LIMBIRD, JG Hardman & L. (Hrsg.): *Antimicrobial agents: Antifungal agents; Goodman & Gilman's The pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill, New York, 1996. – 1175–1190 S.
- [52] MARTINO, Rodrigo ; PARODY, Rocio ; FUKUDA, Takahiro ; MAERTENS, Johan ; THEUNISSEN, Koen ; HO, Aloysius ; MUFTI, Ghulam J. ; KROGER, Nicolaus ; ZANDER, Arnold R. ; HEIM, Dominik ; PALUSZEWSKA, Monika ; SELLES-LAG, Dominik ; STEINEROVA, Katerina ; LJUNGMAN, Per ; CESARO, Simone ; NIHTINEN, Anna ; CORDONNIER, Catherine ; VAZQUEZ, Lourdes ; LÓPEZ-DUARTE, Monica ; LOPEZ, Javier ; CABRERA, Rafael ; ROVIRA, Montserrat ; NEUBURGER, Stefan ; CORNELLY, Oliver ; HUNTER, Ann E. ; MARR, Kieren A. ; DORNBUSCH, Hans J. ; EINSELE, Hermann: Impact of the intensity of the pretransplantation conditioning regimen in patients with prior invasive aspergillosis undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective survey of the Infectious Diseases Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. In: *Blood* 108 (2006), Nov, Nr. 9, 2928–2936. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2006-03-008706>. – DOI 10.1182/blood-2006-03-008706
- [53] MASCHMEYER, G ; RUHNKE, M: Update on antifungal treatment of invasive Candida and Aspergillus infections. In: *Mycoses* 47 (2004 Aug), Nr. 7, S. 263–276. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2004.01003.x>. – DOI 10.1111/j.1439-0507.2004.01003.x. – ISSN 0933-7407 (Print)
- [54] MATSUMORI, Nobuaki ; SAWADA, Yuri ; MURATA, Michio: Mycosamine orientation of amphotericin B controlling interaction with ergosterol: sterol-dependent activity of conformation-restricted derivatives with an amino-carbonyl bridge. In: *J Am Chem Soc* 127 (2005), Aug, Nr. 30, 10667–10675. <http://dx.doi.org/10.1021/ja051597r>. – DOI 10.1021/ja051597r
- [55] MAYER, J. ; DOUBEK, M. ; DOUBEK, J. ; HORKÝ, D. ; SCHEER, P. ; STEPÁNEK, M.: Reduced nephrotoxicity of conventional amphotericin B therapy after minimal nephroprotective measures: animal experiments and clinical study. In: *J Infect Dis* 186 (2002), Aug, Nr. 3, S. 379–388
- [56] MCNEIL, M. M. ; NASH, S. L. ; HAJJEH, R. A. ; PHELAN, M. A. ; CONN, L. A. ; PLIKAYTIS, B. D. ; WARNOCK, D. W.: Trends in mortality due to invasive mycotic diseases in the United States, 1980-1997. In: *Clin Infect Dis* 33 (2001), Sep, Nr. 5, S. 641–647
- [57] NN: Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. In: *Am J Med* 86 (1989), Jun, Nr. 6 Pt 1, S. 668–672
- [58] NN: Obduktionen: Bedenklicher Rückgang. In: *Dtsch. Ärzteblatt B* (1997), S. 685

- [59] OSTROSKY-ZEICHNER, Luis ; MARR, Kieren A. ; REX, John H. ; COHEN, Stuart H.: Amphotericin B: time for a new "gold standard". In: *Clin Infect Dis* 37 (2003), Aug, Nr. 3, 415–425. <http://dx.doi.org/10.1086/376634>. – DOI 10.1086/376634
- [60] OTO, Ozgur A. ; PAYDAS, Semra ; DISEL, Umut ; YAVUZ, Sinan ; SEYDAOGLU, Gulsah: Amphotericin B deoxycholate (d-AMB) use in cases with febrile neutropenia and fungal infections: lower toxicity with suitable premedication. In: *Mycoses* 50 (2007), Mar, Nr. 2, 135–139. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2006.01337.x>. – DOI 10.1111/j.1439-0507.2006.01337.x
- [61] PATEL, M. A. ; CURTIS, K. ; MAGUIRE, J. H.: Liposomal amphotericin B for fever and neutropenia. In: *N Engl J Med* 341 (1999), Oct, Nr. 15, S. 1153; author reply 1154–1153; author reply 1155
- [62] PELEG, A. Y. ; WOODS, M. L.: Continuous and 4 h infusion of amphotericin B: a comparative study involving high-risk haematology patients. In: *J Antimicrob Chemother* 54 (2004), Oct, Nr. 4, 803–808. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh403>. – DOI 10.1093/jac/dkh403
- [63] PFAFFENBACH, B. ; DONHUIJSEN, K. ; PAHNKE, J. ; BUG, R. ; ADAMEK, R. J. ; WEGENER, M. ; RICKEN, D.: [Systemic fungal infections in hematologic neoplasms. An autopsy study of 1,053 patients]. In: *Med Klin (Munich)* 89 (1994), Jun, Nr. 6, S. 299–304
- [64] PITT, J. I.: The current role of Aspergillus and Penicillium in human and animal health. In: *J Med Vet Mycol* 32 Suppl 1 (1994), S. 17–32
- [65] PIZZO, P. A. ; ROBICHAUD, K. J. ; GILL, F. A. ; WITEBSKY, F. G.: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. In: *Am J Med* 72 (1982), Jan, Nr. 1, S. 101–111
- [66] PLUMB, D.: *Veterinary drug handbook*. Pharma Vet, 1999
- [67] POLAK, A.: The past, present and future of antimycotic combination therapy. In: *Mycoses* 42 (1999), Nr. 5-6, S. 355–370
- [68] RAPER KB, Fennell D.: Aspergillus fumigatus group. In: *NN NN* (1965), S. 238–268
- [69] RENTZ, A. M. ; HALPERN, M. T. ; BOWDEN, R.: The impact of candidemia on length of hospital stay, outcome, and overall cost of illness. In: *Clin Infect Dis* 27 (1998), Oct, Nr. 4, S. 781–788
- [70] ROWE, Jacob M. ; NEUBERG, Donna ; FRIEDENBERG, William ; BENNETT, John M. ; PAIETTA, Elisabeth ; MAKARY, Adel Z. ; LIESVELD, Jane L. ; ABOUD, Camille N. ; DEWALD, Gordon ; HAYES, F. A. ; TALLMAN, Martin S. ; WIERNIK, Peter H. ; ONCOLOGY, Eastern C.: A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. In: *Blood* 103 (2004), Jan, Nr. 2, S. 479–485
- [71] RÜCHEL, R.: Invasive Aspergillosen bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen und Transplantation. In: *Bundesgesundheitsbl -Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 46 (2003), S. 38–44
- [72] SAMSON RA, Van Reenen-Hoekstra E. ; SAMSON, Robert A. (Hrsg.): *Introduction to food-borne fungi*. American Society Microbiology, 1988

- [73] SEVERS, N. J. ; ROBENEK, H.: Detection of microdomains in biomembranes. An appraisal of recent developments in freeze-fracture cytochemistry. In: *Biochim Biophys Acta* 737 (1983), Aug, Nr. 3-4, S. 373–408
- [74] STAHLMANN, R ; FORTH, Rummel Henschler (Hrsg.): *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Urban & Fischer Verlag, 2001
- [75] STORB, Rainer: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation–yesterday, today, and tomorrow. In: *Exp Hematol* 31 (2003), Jan, Nr. 1, S. 1–10
- [76] SUBIRÀ, Maricel ; MARTINO, Rodrigo ; GÓMEZ, Lucia ; MARTÍ, Josep M. ; ESTANY, Cristina ; SIERRA, Jorge: Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies—a randomized, controlled trial. In: *Eur J Haematol* 72 (2004), May, Nr. 5, 342–347. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2004.00239.x> – DOI 10.1111/j.1600-0609.2004.00239.x
- [77] TAKANO, T. ; SOLTOFF, S. P. ; MURDAUGH, S. ; MANDEL, L. J.: Intracellular respiratory dysfunction and cell injury in short-term anoxia of rabbit renal proximal tubules. In: *J Clin Invest* 76 (1985), Dec, Nr. 6, 2377–2384. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI112250>. – DOI 10.1172/JCI112250
- [78] TALLMAN, Martin S. ; GILLILAND, D. G. ; ROWE, Jacob M.: Drug therapy for acute myeloid leukemia. In: *Blood* 106 (2005), Aug, Nr. 4, 1154–1163. <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-01-0178>. – DOI 10.1182/blood-2005-01-0178
- [79] TRICK, WE ; JARVIS, WR: Epidemiology of nosocomial fungal infection in the 1990s. In: *Rev Iberoam Micol* 15 (1998), Nr. 1, S. 2–6. – ISSN 1130–1406 (Print)
- [80] WALSH, T. J. ; FINBERG, R. W. ; ARNDT, C. ; HIEMENZ, J. ; SCHWARTZ, C. ; BODENSTEINER, D. ; PAPPAS, P. ; SEIBEL, N. ; GREENBERG, R. N. ; DUMMER, S. ; SCHUSTER, M. ; HOLCENBERG, J. S.: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. In: *N Engl J Med* 340 (1999), Mar, Nr. 10, S. 764–771
- [81] WATANABE, Takashi: [Bone marrow suppression—including guidelines for the appropriate use of G-CSF]. In: *Gan To Kagaku Ryoho* 30 (2003), Jun, Nr. 6, S. 755–759
- [82] WENZEL, R. ; FAVERO, A. D. ; KIBBLER, C. ; ROGERS, T. ; ROTSTEIN, C. ; MAUSKOPF, J. ; MORRIS, S. ; SCHLAMM, H. ; TROKE, P. ; MARCINIAK, A.: Economic evaluation of voriconazole compared with conventional amphotericin B for the primary treatment of aspergillosis in immunocompromised patients. In: *J Antimicrob Chemother* 55 (2005), Mar, Nr. 3, 352–361. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkh535>. – DOI 10.1093/jac/dkh535
- [83] WILSON, E. ; THORSON, L. ; SPEERT, D. P.: Enhancement of macrophage superoxide anion production by amphotericin B. In: *Antimicrob Agents Chemother* 35 (1991), May, Nr. 5, S. 796–800
- [84] WINDHOLZ M, Budavari S.: *The Merck Index*. Merck & Co, Rahway, New Jersey, 1976. – 284 S.
- [85] WOLF, J. E. ; MASSOF, S. E.: In vivo activation of macrophage oxidative burst activity by cytokines and amphotericin B. In: *Infect Immun* 58 (1990), May, Nr. 5, S. 1296–1300

- [86] YEGHEN, T. ; KIBBLER, C. C. ; PRENTICE, H. G. ; BERGER, L. A. ; WALLESBY, R. K. ; MCWHINNEY, P. H. ; LAMPE, F. C. ; GILLESPIE, S.: Management of invasive pulmonary aspergillosis in hematology patients: a review of 87 consecutive cases at a single institution. In: *Clin Infect Dis* 31 (2000), Oct, Nr. 4, S. 859–868
- [87] ZAGER, R. A. ; BREDL, C. R. ; SCHIMPF, B. A.: Direct amphotericin B-mediated tubular toxicity: assessments of selected cytoprotective agents. In: *Kidney Int* 41 (1992), Jun, Nr. 6, S. 1588–1594

7 Danksagung

Zunächst möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Krause für das Überlassen des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung und Verfassung dieser Arbeit bedanken.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeiterinnen der Studienzentrale der Abteilung Hämatologie und internistische Onkologie an der Universität Regensburg. Vielen Dank für die Hilfe beim Auswerten der Patientenakten und die sehr nette Zusammenarbeit!

8 Lebenslauf

Philipp Altmannsberger

Persönliche Informationen

- Alter: 31 Jahre
- Geburtsort: Göttingen
- Nationalität: deutsch

Ausbildung

Schulische Ausbildung

1985 – 1986	Albanischule Göttingen
1986 – 1989	Brüder-Grimm-Schule Gießen
1989 – 1995	Landgraf-Ludwig-Schule Gießen
1995 – 1998	Liebigschule Gießen

Schulische Ausbildung 1998 mit dem Abitur abgeschlossen

Berufliche Ausbildung / Studium

1999	Ausbildung zum Rettungssanitäter im Rahmen des Zivildienstes bei der Rettungsdienst Mittelhessen gGmbH, Gießen
1999 – 2000	Beginn der Ausbildung zum Rettungsassistenten bei der Rettungsdienst Mittelhessen gGmbH, Marburg
2000 - 2002	Studium der Humanmedizin, vorklinischer Abschnitt, an der Philipps-Universität Marburg
2002 – 2006	Studium der Humanmedizin, klinischer Abschnitt, an der Universität Regensburg und Abschluß mit dem 3. Staatsexamen

Seit 2006 Tätigkeit an der Medizinischen Hochschule Hannover als Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin.

Anschrift

Philipp Altmannsberger
Zieglerhof 2
30655 Hannover